UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Mariana Adami Leite

**Estudo das características antropométricas e das respostas de
frequência cardíaca e pressão arterial, e suas respectivas
variabilidades, à manobra postural passiva em pacientes com
suspeita clínica de síncope neurocardiogênica.**

RIBEIRÃO PRETO

2013

Mariana Adami Leite

Estudo das características antropométricas e das respostas de frequência cardíaca e pressão arterial, e suas respectivas variabilidades, à manobra postural passiva em pacientes com suspeita clínica de síncope neurocardiogênica.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, para a obtenção de título de Mestre em Biociências Aplicadas em Clínica Médica, Programa de Clínica Médica, Área de Biociências aplicadas em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior

RIBEIRÃO PRETO

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Leite, Mariana Adami

Estudo das características antropométricas e das respostas de frequência cardíaca e pressão arterial, e suas respectivas variabilidades, à manobra postural passiva em pacientes com suspeita clínica de síncope neurocardiogênica. Ribeirão Preto, 2013.

100 p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Programa de Clínica Médica, Área de Biociências Aplicadas em Clínica Médica.

Orientador: Gallo, Lourenço Jr.

1. Síncope Neurocardiogênica. 2. Manobra Postural Passiva; *Tilt-test*. 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca, Variabilidade da Pressão Arterial e Sensibilidade Barorreflexa.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mariana Adami Leite

Estudo das características antropométricas e das respostas de frequência cardíaca e pressão arterial, e suas respectivas variabilidades, à manobra postural passiva em pacientes com suspeita clínica de síncope neurocardiogênica. Ribeirão Preto, 2013.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, para a obtenção de título de Mestre em Biociências Aplicadas em Clínica Médica, Programa de Clínica Médica, Área de Biociências aplicadas em Clínica Médica.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior (Orientador): _____

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus que me iluminou e me deu forças para conseguir alcançar minha meta.

Agradeço a minha família, a quem recorri em todos os momentos de dificuldade nesta caminhada sempre sendo amparada com amor. Sem eles, morar em Ribeirão, não teria sido possível. Que Deus possa recompensá-los em seu infinito amor e misericórdia.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior, pela confiança em meu trabalho, pelo auxílio nas tomadas de decisões, pelas portas abertas e pelas oportunidades oferecidas para que eu cresça pessoalmente e profissionalmente.

Agradeço em especial ao Dr. Daniel Penteado M. Dias pela enorme ajuda na análise dos dados, dissertação de mestrado e dúvidas no projeto, bem como aos Profs. Drs. Rubens Fazan Junior, Hélio Cesar Salgado e Valdo José Dias da Silva, por terem disponibilizado Finometer, para a coleta da pressão arterial, batimento a batimento, durante vários meses, antes da chegada de outro Finometer, adquirido com verba FAPESP (Proc-11/51484-2).

Agradeço também, aos médicos (as) e fisioterapeutas (os) contratados junto do programa de Reabilitação Cardiovascular, bem como aos aprimorandos (as), estagiários (as), residentes e colegas do Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica – Universidade de São Paulo, pelo auxílio; em especial ao Julio César, pela dedicação e cuidados durante toda a coleta de dados, pela ética profissional e paciência em me ensinar.

Muito Obrigada.

RESUMO

Leite, M. A. Estudo das características antropométricas e das respostas de frequência cardíaca e pressão arterial, e suas respectivas variabilidades, à manobra postural passiva em pacientes com suspeita clínica de síncope neurocardiogênica. Ribeirão Preto, 2013. 100 p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

A síncope neurocardiogênica (SNC) é caracterizada por perda transitória da consciência e do controle postural, devido a uma hipoperfusão cerebral global de surgimento abrupto, com recuperação rápida e espontânea do paciente ao retornar à posição horizontal. Entretanto, investigações adicionais são necessárias para melhor avaliação das respostas cardiorrespiratórias e autonômicas de pacientes com SNC submetidos ao *Tilt-test*. O presente estudo teve como objetivo avaliar, em pacientes com história clínica sugestiva de SNC, os efeitos da mudança postural induzidas pelo *Tilt-test* na pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC), na variabilidade cardiocirculatória e na sensibilidade barorreflexa (SBR). Além disso, o estudo também avaliou a relação entre a idade, sexo e características antropométricas dos pacientes com as respostas ao *Tilt-test*, e a relação entre o tempo do início da mudança postural e o momento da síncope, com um ou mais parâmetros acima mencionados. O estudo foi dividido em 3 partes: 1 – Estudo retrospectivo de 180 pacientes, com história clínica sugestiva de SNC, mas que apresentaram *Tilt-test* positivo (TTP) (128 indivíduos) ou negativo (TTN) (52 indivíduos) para síncope; 2 – Estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), usando-se métodos lineares (*Transformada Rápida de Fourier*) em pacientes com história clínica sugestiva de SNC, e com respostas positiva ou negativa ao *Tilt-test*. Foram incluídos 62 pacientes, 31 com *Tilt-test* positivo e 31 negativo; 3 – Estudo da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS), usando-se métodos lineares (*Transformada Rápida de Fourier*), e da SBR (*Método da Sequência*) em pacientes com história clínica sugestiva de SNC, e com respostas positiva ou negativa ao *Tilt-test*. Foram estudados 33 indivíduos, 16 com *Tilt-test* positivo e 17 negativo. Estudo 1 –

Observou-se que a incidência de SNC foi 1,5 vezes maior em mulheres do que em homens. Além disso, os grupos TTP e TTN apresentaram idade e características antropométricas semelhantes entre si, e não houve significância estatística nas correlações entre o tempo do início da posição vertical até a síncope, a idade e as características antropométricas. Estudo 2 – Comparando os 2 grupos nos domínios do tempo (SD-iRR, variância-iRR, RMSSD) e da frequência (LF (un), HF (un) e LF/HF) nas fases Pré-*Tilt*, *Tilt* e Pós-*Tilt*, com exceção do iRR (ms), não observou-se diferença entre os grupos. Houve, na fase *Tilt*, um menor valor do iRR no grupo TTP. O Pré-*Tilt* comparado ao *Tilt*, promoveu em ambos os grupos redução do iRR e aumento na razão LF/HF. Estudo 3 – Comparando-se os grupos TTP e TTN no Pré-*Tilt* e *Tilt*, não houve diferença no LF da PAS e na SBR. O *Tilt* promoveu, em ambos os grupos, aumento no LF da PAS, redução na SBR. Somente no grupo TTP foi observado aumento no desvio padrão da PAS durante o *Tilt*. Em conclusão, o estudo 1 demonstrou que a SNC não foi influenciada pela idade e características antropométricas, no que diz respeito à prevalência, e ao tempo de duração entre o início da mudança postural no *Tilt-test* e o momento do aparecimento da síncope na posição vertical. O estudo 2 demonstrou que indivíduos com suspeita clínica de SNC, e *Tilt-test* positivo ou negativo não apresentam anormalidades no balanço simpato-vagal cardíaco, mas, apresentaram diferenças no iRR. O estudo 3 não evidenciou diferenças no controle autônomo cardiovascular (LF-PAS e SBR) entre os grupos TTP e TTN no Pré-*Tilt* e *Tilt*. Os estudos 2 e 3 mostraram que com a metodologia utilizada na análise da VFC e VPAS não foi possível detectar anormalidades significativas da modulação autônoma cardiovascular nos grupos TTP e TTN, e desse modo, prever na posição vertical do *Tilt-test*, se um paciente com história clínica sugestiva de SNC apresentará ou não síncope.

Palavras-chave: Síncope Neurocardiogênica; Manobra Postural Passiva; *Tilt-test*; Variabilidade da Frequência Cardíaca, Variabilidade da Pressão Arterial e Sensibilidade Barorreflexa.

ABSTRACT

LEITE, M. A. Study of anthropometric characteristics and responses of heart rate and blood pressure, and their variability, induced by passive postural maneuver in patients with clinically suspected neurocardiogenic syncope. Ribeirão Preto, 2013. 100 p. Master thesis - Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

Neurocardiogenic syncope (NCS) is characterized by transient loss of consciousness and postural control, due to abrupt global cerebral hypoperfusion, with rapid and spontaneous recovery after changing the patient to horizontal position. However, further investigations are necessary to better understand the cardiorespiratory and autonomic responses to the *Tilt-test* in NCS patients. The present study aimed to evaluate, in patients with a history suspicion of NCS, the effects of postural change (*Tilt-test*) on blood pressure (BP) and heart rate (HR), on the cardiovascular variability and baroreflex sensitivity (BRS). Furthermore, the study also assessed the relationship between age, sex and anthropometric characteristics with the *Tilt-test* responses, and the relationship between the time period taken to experience syncope following postural change and the above cited parameters. The study was divided into three parts: 1 – A retrospective study with 180 patients with a history suspicion of NCS, that experienced (TTP; 128 individuals) or not (TTN; 52 individuals) syncope following *Tilt-test*; 2 – A study of the heart rate variability (HRV), assessed by linear methods (*Fast Fourier Transform*), in patients with a history suspicion of NCS and that experienced, or not, syncope following *Tilt-test*. The study included 62 patients (31 in TTP group and 31 in TTN group); 3 – A study of the systolic blood pressure variability (SAPV), using linear methods (*Fast Fourier Transform*), and of the BRS (*Sequence Method*) in patients with a history compatible with NCS and that experienced, or not, syncope following *Tilt-test*. The study included 33 patients (16 in TTP group and 17 in TTN group). Study 1 – it was observed that the incidence of NCS was 1.5 times greater in women than in men. Furthermore, groups TTP and TTN showed age and anthropometric characteristics similar to each other and no

statistical significance was observed in the correlations among the time period taken to experience syncope following postural change and age and anthropometric characteristics. Study 2 – The analysis of the cardiovascular variability, by means of time (SD-iRR, variance-iRR, RMSSD) and frequency (LF (nu), HF (nu) and LF/HF) domain methods, revealed no differences between groups in the Pre-*Tilt*, *Tilt* and Post-*Tilt* phases. However, iRR (ms) was found different between groups. During the *Tilt* phase, TTP group has shown lower iRR as compared to TTN. Also, TTP and TTN groups exhibited lower iRR and higher LF/HF ratio during *Tilt-test* as compared to Pre-*Tilt* phase. Study 3 – Comparing the TTP and TTN groups, no statistical differences were found in the LF power of SAP and BRS in both Pre-*Tilt* and *Tilt* phases. Following *Tilt-test* it was observed an increase in LF power of SAP and a reduction in BRS. TTP group showed higher SAP standard deviation during the *Tilt* phase. In conclusion, study 1 demonstrated that NCS incidence and the time period taken to experience syncope following postural change were not influenced by age and anthropometric characteristics. Study 2 has shown that patients with a history suspicion of NCS, that experienced or not syncope following *Tilt-test* do not show abnormalities in the sympathovagal balance, but exhibited changes in the iRR. Study 3 showed that the cardiovascular autonomic control (LF-SAP and BRS) is not different between the TTP and TTN groups, in the Pre-*Tilt* and *Tilt* phases. Studies 2 and 3 have shown that the methods employed in the analysis of HRV and SAPV were unable to reveal abnormalities in the cardiovascular autonomic modulation in TTP and TTN groups, and thus, can not predict if a patient with a history suspicion of NCS will experience or not syncope during *Tilt-test*.

Keywords: Neurocardiogenic Syncope; Passive Postural Maneuver; *Tilt-test*; Heart Rate Variability, Blood Pressure Variability and Baroreflex Sensitivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Ilustração do procedimento experimental da realização do <i>Tilt-test</i> no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP	40
Figura 2.	Gráfico representativo das correlações entre as características antropométricas, tipo de resposta, do grupo <i>Tilt-test</i> positivo e o tempo de positividade	48
Figura 3.	Gráfico dos intervalos RR (iRR ms) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	51
Figura 4.	Gráfico do desvio padrão dos intervalos RR (iRR ms) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	52
Figura 5.	Gráfico da variância dos intervalos RR (iRR ms ²) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	53
Figura 6.	Gráfico do RMSSD (ms) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	54
Figura 7.	Gráfico da potência da banda de LF (un) do espectro dos intervalos RR (iRR) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	55
Figura 8.	Gráfico da potência da banda de HF (un) do espectro dos intervalos RR (iRR) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	56

Figura 9.	Gráfico da razão entre as potências das bandas de LF e HF do espectro dos intervalos RR (iRR) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	57
Figura 10.	Gráfico da pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 3 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	58
Figura 11.	Gráfico da variância da pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg ²) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 3 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	59
Figura 12.	Gráfico do desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 3 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	60
Figura 13.	Gráfico da potência da banda de LF do espectro da pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg ²) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 3 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	61
Figura 14.	Gráfico do índice de efetividade do barorreflexo (BEI) (%) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 3 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	62
Figura 15.	Gráfico da sensibilidade barorreflexa (SBR) (ms/mmHg) expressos como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 3 nos momentos Pré- <i>Tilt</i> , <i>Tilt</i> e Pós- <i>Tilt</i>	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características antropométricas expressas como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 1.....	35
Tabela 2.	Características antropométricas expressas como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 2.....	36
Tabela 3.	Características antropométricas expressas como média $\pm$ desvio padrão dos indivíduos dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 3.....	37
Tabela 4.	Tipo de síncope neurocardiogênica subdividida segundo gênero e positividade nos indivíduos do grupo <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) incluídos no Estudo 1.....	46
Tabela 5.	Valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) expressas como média $\pm$ desvio padrão dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 1 na fase Pré- <i>Tilt</i>	49
Tabela 6.	Valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) expressas como média $\pm$ desvio padrão dos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 1 na fase <i>Tilt</i>	50
Tabela 7.	História pregressa em relação aos sintomas de síncope e pré-síncope, expresso como número e porcentagem nos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 1.....	98
Tabela 8.	História pregressa em relação aos sintomas de síncope e pré-síncope, separados por gênero expresso como número e porcentagem nos grupos <i>Tilt-test</i> positivo (TTP) e <i>Tilt-test</i> negativo (TTN) incluídos no Estudo 1.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS

BEI	Índice de Efetividade do Barorreflexo
bpm	Batimentos por minuto
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HF	Alta Frequência
Hz	Hertz
IMC	Índice de massa corporal
IP	Intervalo de Pulso
iRR	Intervalo RR cardíaco
LF	Baixa Frequência
min	Minutos
mmHg	Milímetros de mercúrio
MPP	Manobra postural passiva
ms	Milissegundos
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PASM	Pressão Arterial Sistólica Média
POTS	Síndrome Postural Ortostática Taquicardizante
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas dos iRR
SBR	Sensibilidade Baroreflexa
SNC	Síncope Neurocardiogênica
T-LOC	Transient loss of consciousness

TTN	<i>Tilt-test</i> negativo
TTP	<i>Tilt-test</i> positivo
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Muito baixa Frequência
VPA	Variabilidade da Pressão Arterial
VPAS	Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica
Vs	Versus

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Síncope Neurocardiogênica (SNC).....	21
1.2 Sinais Clínicos, Diagnóstico e Tratamento.....	21
1.3 Fisiopatologia da Síncope Neurocardiogênica.....	24
1.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e da Pressão Arterial (VPA)	25
1.5 Reflexo Barorreceptor e Modulação Autonômica Cardiovascular.....	27
2 JUSTIFICATIVA.....	30
3 OBJETIVOS.....	32
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	33
4.1 Seleção da amostra estudada.....	33
4.1.1 Estudo a partir de banco de dados.....	33
4.1.2 Aspectos éticos.....	33
4.1.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	34
4.2 Estudo 1.....	35
4.2.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, nos Grupos <i>Tilt-test</i> Positivo e Negativo.....	35
4.3 Estudo 2.....	36

4.3.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, e com respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	36
4.4 Estudo 3.....	37
4.4.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica e da Sensibilidade Barorreflexa em Pacientes co História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, com Respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	37
4.5 Procedimentos Gerais e Aquisição dos dados	38
4.6 Manobra Postural Passiva (MPP); <i>Tilt-test</i>	39
4.7 Processamento dos Registros Eletrocardiográficos e de Pressão Arterial.....	40
4.8 Análise da Variabilidade do Intervalo Cardíaco e da Pressão Arterial Sistólica.....	42
4.9 Análise da Sensibilidade Barorreflexa.....	43
5. Análise Estatística.....	45
5.1 Estudo 1.....	45
5.2 Estudo 2 e 3.....	45
6. RESULTADOS	46
6.1 Estudo 1.....	46
6.1.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, nos Grupos <i>Tilt-test</i> Positivo e Negativo.....	46

6.1.2 Correlações entre Características Antropométricas e Tempo de Positivção no <i>Tilt-test</i>	47
6.1.3 Valores de Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Frequência Cardíaca no Pré- <i>Tilt</i>	49
6.1.4 Valores de Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Frequência Cardíaca no <i>Tilt</i>	49
6.2 Estudo 2.....	50
6.2.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, e com respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	50
6.3 Estudo 3.....	57
6.3.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica e da Sensibilidade Barorreflexa em Pacientes co História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, com Respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	57
7 DISCUSSÃO	64
7.1 Estudo 1.....	64
7.1.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, nos Grupos <i>Tilt-test</i> Positivo e Negativo.....	64
7.2 Estudo 2.....	67
7.2.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, e com respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	67

7.3 Estudo 3.....	71
7.3.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica e da Sensibilidade Barorreflexa em Pacientes co História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, com Respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	71
8 CONCLUSÃO.....	77
8.1 Estudo 1.....	77
8.1.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, nos Grupos <i>Tilt-test</i> Positivo e Negativo.....	77
8.2 Estudo 2.....	77
8.2.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, e com respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	77
8.3 Estudo 3.....	78
8.3.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica e da Sensibilidade Barorreflexa em Pacientes co História Clínica Sugestiva de Síncope Neurocardiogênica, com Respostas Positiva ou Negativa ao <i>Tilt-test</i>	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
APÊNDICES.....	96
ANEXOS.....	99

1 INTRODUÇÃO

Segundo o *Guideline* da Sociedade Européia de Cardiologia (2009), para diagnóstico e manejo da síncope, ela é uma síndrome caracterizada por perda transitória da consciência (*transient loss of consciousness* - T-LOC), devido a uma hipoperfusão cerebral global, sendo de curta duração e recuperação espontânea. Esta definição difere de outras, justamente, por incluir a abrangência da causa de perda da consciência; ou seja, hipoperfusão cerebral global transitória (MOYA et al, 2009).

Os mecanismos hemodinâmicos que podem provocar essa diminuição de fluxo são: redução abrupta da pressão arterial (PA), devido à diminuição da resistência vascular sistêmica ou do débito cardíaco e/ou aumento brusco da resistência vascular cerebral (FOLINO et al, 2007; GARDENGHI et al, 2004). Uma interrupção repentina do fluxo sanguíneo cerebral por um curto período de 6 a 8 segundos mostra-se suficiente para causar uma completa perda de consciência (MOYA et al, 2009). Experiências com a manobra postural passiva (MPP), também designada de *Tilt-test*, evidenciaram associação entre síncope e decréscimos na pressão arterial sistólica (PAS) para valores menores ou iguais a 60 mmHg (STEPHENSON, 1990).

O relato de síncope é descrito em 3% das visitas aos departamentos de emergência e em 6% de todas as admissões hospitalares nos Estados Unidos. Ocorre com relativa frequência em todas as faixas etárias, variando de 15% em crianças menores de 18 anos para 23% em pacientes idosos com idade superior a 70 anos (ADAM, 2002). Ganzeboom, em 2006, relatou que apenas 5% dos adultos de uma comunidade estudada referiram ter tido seu primeiro episódio de síncope após os 40 anos (GANZEBOOM et al, 2006). Na síncope neurocardiogênica ou vasovagal (um tipo específico de síncope neuromediada ou reflexa) a incidência em mulheres jovens é quase o dobro do que em homens (ALBONI et al, 2001). Nos países baixos, a prevalência de síncope é estimada em 9,3 mil casos ao ano (OLDE NORDKAMP, 2009).

A probabilidade de o primeiro evento ocorrer entre 10 e 30 anos é muito elevada, no entanto, essa prevalência atinge 47% para o sexo feminino e 31% para o masculino em adolescentes na faixa etária de 15 anos (GANZEBOOM et al, 2003; SERLETIS et al, 2006). Cerca de 1% das crianças podem apresentar a síncope vasovagal (WIELING et al, 2004).

O estudo de Framingham, 2002 demonstrou um acentuado aumento na incidência de síncope após a idade de 70 anos, de 5,7 eventos por mil pessoas/ano em homens com idades entre 60 - 69 anos, para 11,1 eventos em homens na faixa etária dos 70 - 79 anos (ELPIDOFOROS et al, 2002). Como dito anteriormente, a síncope reflexa é de longe a mais comum; em contraposição, a frequência de síncope causada por crises epiléticas em jovens de faixa etária semelhante é muito baixa (<1%) e a síncope desencadeada por arritmia cardíaca é ainda mais rara (COLMAN et al, 2004).

A síncope constitui-se, pois, de uma manifestação clínica bastante frequente, com inúmeras possibilidades etiológicas, podendo ser classificada conforme o local de perturbação e o mecanismo que a desencadeia como: neuromediada (reflexa), cardíaca (estrutural ou arritmica) e cerebrovascular (neurológica) (CHEN-SCARABELLI et al, 2004; TASK FORCE ON SYNCOPE, 1996). A síncope neuromediada tem sido reconhecida como a mais frequente, seguida das cardíacas e neurológicas (HACHUL, 1998). Ela refere-se a um grupo heterogêneo de condições, nas quais os reflexos cardiovasculares, que mantêm o controle da circulação, tornam-se intermitentemente inapropriados, em resposta a um fator desencadeante, resultando em vasodilatação e/ou bradicardia, e desse modo provocando queda da PA e da perfusão cerebral global (VAN DIJK, 2008). Esse tipo de síncope envolve outros tipos mais específicos, como a síncope do seio carotídeo, síncope situacional e síncope neurocardiogênica que apresentam fatores facilitadores como: estresse emocional, diminuição de volemia e postura vertical (BRAUNWALD et al, 1999; BRIGNOLE et al, 2004; CHEN-SCARABELLI et al, 2004; MOYA et al, 2009).

1.1 Síncope Neurocardiogênica (SNC)

Também chamada de vasovagal, a SNC é uma condição geralmente benigna, raramente fatal (devido à fratura de crânio, ou acidentes em pacientes que operam máquinas que envolvem risco de danos físicos), e uma das causas mais comuns de síncope em crianças e adultos (CHEN-SCARABELLI et al, 2004). Mesmo sendo de natureza benigna, em aproximadamente 30% dos pacientes com SNC, os episódios são recorrentes e diminuem a qualidade de vida, restringindo as atividades de vida diária e profissional, causando sofrimento (comparável à artrite reumatóide e angina pectoris) (ANDERSON et al, 2012; HACHUL et al, 2005; PIMENTA et al, 1990). Atualmente, também tem sido relatado, nos pacientes com SNC, maior prevalência de estresse psicológico, como ansiedade e depressão (LEVENSON et al, 2012). Sua prevalência é maior na população jovem, e com boas condições de saúde (MATHIAS et al, 2001), e a incidência em mulheres jovens, quando comparada ao sexo masculino, é aproximadamente o dobro (ALBONI et al, 2001).

1.2 Sinais Clínicos, Diagnóstico e Tratamento

Alguns pacientes podem apresentar pré-síncope imediatamente antes da perda da consciência e do controle postural. A síndrome prodromica de duração variável é comum e pode apresentar os seguintes sintomas: tontura, fraqueza, dispnéia, sensação de distanciamento do ambiente, palpitações, turvação visual, palidez, náusea e sudorese, que geralmente ocorrem na posição vertical, e desaparecem quando o paciente adota a posição horizontal supina (KENNY, 1996). Cerca de 40% dos pacientes com história de perda da consciência, quando apresentam pródromos, aprendem a abortar a síncope, cruzando as pernas, sentando ou deitando, dependendo dos sintomas e de sua intensidade (HEMOSILLO et al, 2006).

A avaliação inicial para fins de esclarecimento diagnóstico é baseada na ocorrência de sintomas, sinais físicos e os achados eletrocardiográficos (BRIGNOLE,

2007). Ela é capaz de definir a causa da síncope em até 50% dos pacientes (CRANE, 2002; CROCI et al, 2002). Os critérios utilizados para diagnóstico da SNC típica incluem: episódio de curta duração, presença de fatores desencadeantes, como tempo prolongado na posição vertical, particularmente em ambientes com elevação da temperatura, estresse emocional, visualização de imagens cruentas (com sangue); quanto às condições predisponentes podemos citar: jejum prolongado, diminuição da ingestão de água e o consumo de bebida alcoólica. Na SNC, o eletrocardiograma convencional (ECG) de 12 derivações, a eletrocardiografia de longa duração (Holter - 24 horas), e até mesmo o Doppler-ecocardiograma e a ressonância magnética não mostram qualquer evidência de doença cardíaca estrutural ou arritmias cardíacas (VLANHOS et al, 2007).

A diferenciação de um quadro sincopal de um não sincopal, em condições de perda de consciência transitória real ou aparente, pode ser alcançada na maioria dos casos com uma história clínica detalhada e testes diagnósticos; no entanto, em alguns casos esse diagnóstico pode ser extremamente difícil (WIELING et al, 2003).

Doenças cardíacas também podem provocar síncope, e estão frequentemente associadas a arritmias (MOYA et al, 2009). Em pacientes com suspeita de doença cardíaca, exames como ECG convencional, Holter, teste ergométrico, Doppler-ecocardiograma e estudo eletrofisiológico podem vir a ser recomendados (BRIGNOLE, 2007; MOYA et al, 2009).

O *Tilt-test*, ou MPP tem demonstrado efetividade e segurança em identificar pacientes com suspeita clínica de SNC ou síncope inexplicável (CHEN-WU et al, 2002). A resposta à MPP pode ser classificada em vários subgrupos. Entretanto, as classificações (HAUSENLOY et al, 2009; JULU et al, 2003) têm sido diferentes, conforme as respostas encontradas nos vários grupos de pesquisa. Existe uma tendência recente de se dar pouco valor às classificações, pelo fato de que o tipo de resposta, e a sua magnitude podem se modificar em um mesmo paciente (MOYA et al, 2009). Entretanto, o nosso Laboratório adota uma classificação baseada na de VASIS (Vasovagal Syncope International Study) modificada, que tem se mostrado útil, no sentido de orientar o médico, quanto ao tipo de intolerância postural, e no

caso de síncope, indicar se o componente reflexo predominante é vasodepressor, cardioinibitório ou misto (HAUSENLOY et al, 2009; SCHROEDER et al, 2011; SUTTON et al, 2000). Esta classificação inclui quatro subgrupos, de acordo com a magnitude das modificações pressóricas e de frequência cardíaca (FC) observadas durante a MPP, sendo elas:

Resposta mista (Tipo 1): caracterizada por queda de PAS maior ou igual a 30 mmHg com concomitante queda de FC no momento da síncope.

Resposta cardioinibitória sem assistolia (Tipo 2A): caracterizada por bradicardia, de grande magnitude, onde os valores de FC ficam abaixo de 40 bpm por mais de 10 segundos.

Resposta cardioinibitória com assistolia (Tipo 2B): caracterizada por bradicardia súbita e, de grande magnitude, com presença de assistolia por mais de 3 segundos.

Resposta vasodepressora (Tipo 3): caracterizada por queda de PAS maior ou igual a 30 mmHg, sem alteração significativa da FC (CHEN-WU et al, 2002; TASK FORCE ON SYNCOPE, 2004).

Ressalte-se, que o teste somente é considerado positivo para SNC se a sintomatologia no *Tilt-test* for semelhante a das crises espontâneas que ocorrem na rotina da vida diária, e que motivam a solicitação do exame.

O uso de alguns tipos de drogas (beta-bloqueadores, fludrocortisona, recaptadores de serotonina) e marcapassos não têm mostrado bons resultados no tratamento da SNC (SHELDON et al, 2006; THEODORAKIS et al, 2006); além disso, o *Tilt-training* também mostrou resultados insatisfatórios, devido à baixa aderência ao método, falhando em muitos casos na redução da recorrência das síncopes (DUYGU et al, 2008; PACHON et al, 2011). Estudos visando o treinamento físico têm sido abordados e indicados como forma de tratamento, com o intuito de diminuir a recorrência das síncopes (MIRANDA, 2009; PACHON et al, 2011). Mtinangi e Hainsworth em 1998 documentaram aumento da tolerância à posição ortostática em

pacientes com SNC submetidos ao treinamento físico aeróbico, de moderada intensidade, com duração de três meses (MTINANGI; HAINSWORTH, 1998). Aumento no volume sanguíneo e redução dos níveis de vasopressina circulante também foram observados nesses pacientes. Além disso, o treinamento físico contra resistência pode aumentar a tolerância ortostática e reduzir a frequência das síncope, por aumentar a massa muscular, principalmente de membros inferiores, e reduzir o acúmulo de sangue das veias das pernas (CARROL et al, 1995). Mais recentemente, o aumento da sensibilidade reflexa em repouso, induzido pelo treinamento físico aeróbico, tem sido relatado como mecanismo adicional de proteção à intolerância ortostática em pacientes com SNC (HACHUL et al, 2004).

1.3 Fisiopatologia da SNC

Dentro desse contexto, merece ênfase uma breve discussão sobre a fisiopatologia da SNC, que ainda permanece pouco entendida, apesar de saber que ela envolve um componente neuromediado, de natureza reflexa, com participação obrigatória das vias eferentes simpáticas e parassimpáticas, as quais atuam em vários locais do sistema cardiovascular. O mecanismo clássico, que descreve essa síndrome, relata o aparecimento abrupto de hipotensão e/ou bradicardia, decorrentes do aumento da estimulação vagal sobre o coração, e da diminuição da estimulação simpática sobre os vasos sistêmicos de pequeno calibre (artérias, arteríolas e veias) (MATEOS, 1999; QUAN, 1997). Imediatamente após a perda da consciência e do controle postural, o retorno à posição horizontal reverte os desequilíbrios hemodinâmicos, sem deixar quaisquer sequelas neuro-psico-motoras. A SNC se constitui, pois, em uma desativação aguda, rápida e reversível dos sistemas de controle reflexo, particularmente o barorreflexo, que habitualmente mantém a pressão arterial sistêmica dentro de uma faixa rígida de variação. De todas as variáveis cardiovasculares a PAS é a que em mais segue controlada em condições de agressão aguda do sistema cardiovascular e que comprometam as demais variáveis, até mesmo o débito cardíaco.

Além do mais, vários outros mecanismos fisiopatológicos, particularmente os que se referem aos mecanismos de gatilho da SNC, ainda precisam ser intensamente investigados, em razão de sua multiplicidade e discordância relatadas por diferentes autores na literatura (BRAUNWALD et al, 1999; GARDENGHI et al, 2004; LIPPMAN et al, 1994). Por outro lado, nos pacientes com história sugestiva de SNC, diferentes relatos na literatura têm documentado que o padrão de comportamento das variáveis cardiovasculares ao *Tilt-test*, entre o momento da mudança postural (horizontal à vertical) e o aparecimento da síncope ou pré-síncope, mostra-se muito heterogêneo, tanto quando expressos em valores absolutos, como em sua variabilidade nos domínios do tempo e frequência. A investigação sobre este último aspecto assume grande importância, porque pode permitir ou não a possibilidade de prever-se a ocorrência de síncope no *Tilt-test*, antes do seu surgimento.

1.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e da Pressão Arterial (VPA)

O estudo da variabilidade de variáveis cardiovasculares, como FC e PA, é considerado nos dias de hoje um método bem estabelecido e de grande importância nos estudos da modulação autonômica do sistema cardiovascular e vasos sanguíneos possibilitando a avaliação seletiva e não invasiva da função autonômica cardíaca (MALLIANI et al, 1991; TASK FORCE, 1996). Ele nos permite analisar as flutuações da FC e PA que ocorrem espontaneamente ou durante testes padronizados, em curtos ou longos períodos, tendo a vantagem de ser um método de avaliação seletiva e não invasiva da função autonômica cardiovascular (DIAS DA SILVA et al, 2006; TASK FORCE, 1996). Estudos da VFC e da VPA podem ser analisados em função do tempo e/ou da frequência na qual o evento ocorre. O método mais simples para se avaliar VFC e VPA é a medida no domínio do tempo, onde a FC em qualquer ponto no tempo ou intervalo RR (iRR) são determinados (DIAS DA SILVA et al, 2006; TASK FORCE, 1996). Nesse domínio, a variabilidade da FC e PA podem ser facilmente mensuradas por métodos estatísticos simples,

como pelo cálculo do desvio padrão ou da variância das séries de valores de PA ou FC. Além disso, para análise da VFC existem as análises baseadas em comparações dos intervalos de tempo entre os ciclos adjacentes, como o RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas dos iRR) (LONGO et al, 1995; TASK FORCE, 1996). O estudo no domínio da frequência revela a existência de componentes oscilatórios, tanto de FC como PA (TASK FORCE, 1996). A quantificação da VFC e da VPA no domínio da frequência, por meio da análise espectral, permite a identificação, a partir da sequência de sucessivos valores de FC, intervalo de pulso (IP) ou PAS, de oscilações rítmicas em diversas frequências, as quais podem refletir a modulação simpática, ou parassimpática, sobre o sistema cardiovascular, em diferentes condições fisiológicas e fisiopatológicas (MALLIANI et al, 1991; PAGANI et al, 1986; TASK FORCE, 1996). Diferentemente da resposta simpática, a resposta parassimpática é rápida, sendo detectada já no primeiro, ou segundo batimento cardíaco, após a ocorrência de um estímulo; por isso, as variáveis que se baseiam na comparação entre dois ciclos adjacentes, refletem predominantemente o tônus vagal (LONGO et al, 1995; TASK FORCE, 1996).

Em indivíduos saudáveis, a análise espectral tanto pelo modelo autorregressivo quanto pela *Transformada Rápida de Fourier* mostram três ritmos de oscilação da PA e FC; ritmos de muito baixa frequência (VLF) da PA e FC (faixa de variação 0,01 a 0,04 Hz); oscilações em alta frequência (HF) (faixa de variação 0,15 a 0,50 Hz) da FC, que correspondem à modulação vagal sobre o coração, e ocorrem na mesma frequência que o ritmo respiratório; elas correspondem ao que se designa de arritmia sinusal respiratória (JAPUNDZIC et al, 1990; JULIEN et al, 1995; NOLAN et al, 2005). Já as oscilações de HF da PA são associadas às flutuações rítmicas do débito cardíaco, ocasionadas pelos movimentos respiratórios, os quais alteram a pressão intratorácica e o retorno venoso; em contrapartida, as oscilações em baixa frequência (LF) (faixa de variação 0,04 a 0,15 Hz), tanto da FC quanto da PA, refletem as oscilações rítmicas da modulação simpática sobre o coração e os vasos sanguíneos arteriais, respectivamente (CERUTTI et al, 1991). A razão LF/HF tem sido proposta e aceita como índice de interação simpato-vagal, e é usada para explorar o controle autonômico do nódulo sinusal durante intervenções experimentais

(LOMBARDI et al, 1996). Sendo assim, a análise da VFC e VPA têm se revelado de extrema importância nos estudos sobre o controle autonômico cardiovascular em seres humanos. É com esse propósito que, estudos visando definir o perfil autonômico de pacientes com história clínica sugestiva para SNC, com *Tilt-test* positivo ou negativo, vêm sendo desenvolvidos, na tentativa de melhor caracterizar a modulação autonômica após a mudança postural da posição supina à vertical, quando as variáveis cardiovasculares já se encontram em relativa estacionariedade, até o momento que antecede as súbitas mudanças que desencadeiam a síncope, ou então, quando o *Tilt-test* completa o 45º minuto, em razão da ausência do aparecimento desta síndrome. A nossa expectativa é a de que com as várias ferramentas usadas na caracterização da VFC e da VPA, importantes informações, quanto à interação vago-simpática, possam adicionar novos subsídios para ajudar a resolver questões que são contraditórias e inconclusivas, nessa área de conhecimento.

1.5 Reflexo Barorreceptor e Modulação Autonômica Cardiovascular

A ocorrência de flutuações na PA é uma característica intrínseca do sistema cardiovascular e representa um importante fenômeno fisiológico (MANCIA et al, 1997). A VPA é resultado da complexa interação entre múltiplos mecanismos que atuam direta e indiretamente sobre sistema cardiovascular: estímulos originários em centros supra-bulbares no sistema nervoso central, interagindo com o barorreflexo arterial e com o sistema de controle neuro-humoral (sistema renina-angiotensina, catecolaminas, fatores endoteliais) causam modulação simpática nos vasos arteriais sistêmicos, que por sua vez também interagem com as influências mecânicas dos movimentos respiratórios (PARATI et al, 1995; PARATI et al, 1996).

O sistema nervoso central controla, reflexamente, a atividade eferente autonômica (simpática e parassimpática) para o coração e vasos sanguíneos, contribuindo para a manutenção da homeostase cardiocirculatória, sendo os barorreceptores arteriais os principais responsáveis pelo controle da PA, momento a

momento, em uma faixa de variação relativamente estreita (ABBOUD; THAMES, 1983; KRIEGER et al, 1982). Os barorreceptores são mecanorreceptores constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia de grandes vasos (aorta e carótida), sendo estimulados por deformações nas paredes dos vasos. Assim, qualquer detecção de alterações na PA, desencadeará ajustes autonômicos, com a finalidade de restaurar, imediatamente, os níveis normais de pressão (ABBOUD; THAMES, 1983).

A sensibilidade do barorreflexo permite elucidar a resposta final decorrente da ativação do reflexo barorreceptor, através da avaliação das alterações de frequência cardíaca em relação às alterações simultâneas de pressão arterial sistêmica (DI RIENZO et al, 2001).

O sistema nervoso autônomo atua por meio de duas vias eferentes nos órgãos: simpática e parassimpática. O componente simpático, cuja ação ocorre por liberação de noradrenalina, é o principal determinante do tônus vasomotor e atua diretamente na resistência arteriolar sistêmica, provocando vaso-constricção; ele também atua controlando, para mais ou para menos, as respostas inotrópicas e cronotrópicas conforme as demandas do meio interno e externo (CHAPLEAU; ABBOUD, 2001; KRIEGER et al, 1982). Já o componente parassimpático, que age por meio da acetilcolina, promove uma resposta cronotrópica negativa (BROWN 1980; KRIEGER et al, 1982). Desta forma, quando ocorre queda na PA, há redução da atividade barorreceptora, o que induz um aumento do componente simpático sobre o sistema cardiovascular, sistema periférico e redução do componente vagal cardíaco; atuando para que a PA retorne aos níveis normais (SHEPHERD; VANHOUTTE, 1979). O inverso também ocorre; com aumento da PA, ou seja, o sistema barorreflexo é ativado e provoca diminuição da atividade simpática sobre o sistema periférico, cardiovascular, e aumento do componente parassimpático, que promove redução da FC e débito cardíaco; como resultado, contribui assim, para o retorno da PA aos níveis normais (KRIEGER et al, 1982). Observa-se, pois, que pequenas alterações de PA acionam reflexos autonômicos de resposta rápida, com o objetivo de restaurar a pressão aos níveis normais; além disso, a capacidade do

sistema barorreceptor em manter os valores de PA relativamente constantes é de extrema importância fisiológica, como é o caso da mudança postural, da posição horizontal para vertical nos mamíferos bípedes, ou seja, no *Homo sapiens sapiens* e seus ancestrais (MICHELINI, 2000; ROWELL, 1986).

Recentemente, algoritmos computadorizados têm sido desenvolvidos para quantificar as flutuações espontâneas da PA, sendo a sensibilidade barorreflexa (SBR) avaliada por meio da análise dessas alterações espontâneas da PAS e IP (intervalo entre pulsos de PA sucessivos), utilizando-se o método da sequência, que identifica sequências de três ou mais batimentos, sendo que a PA e o IP apresentam alterações em uma mesma direção (OOSTING et al, 1997; PARATI et al, 2000). Hoje, pelo menos três métodos de avaliação dessas respostas de FC à alterações da PA estão padronizados, e são muito utilizados na literatura, entre eles, o índice de sensibilidade do barorreflexo, que é determinado pela média do coeficiente angular calculado e pela regressão linear de cada sequência identificada (PA sistólica versus IP) (DI RIENZO et al, 1985; FARAH et al, 1999; OOSTING et al, 1997). Diversos estudos têm utilizado este método, com sucesso, para a análise da sensibilidade do barorreflexo (ILIESCU et al, 2006; STAUSS et al, 2006; WAKI et al, 2006).

2 JUSTIFICATIVA

Ressalte-se, que a grande discordância dos achados de literatura, a respeito dos mecanismos fisiológicos envolvidos na gênese da SNC acima mencionados, deve-se a muitos fatores relacionados: à natureza complexa e multifacetada da doença, e de sua evolução natural, bem como à diversidade de metodologia utilizada, tanto para provocar o teste postural como para selecionar e analisar as variáveis cardiovasculares de interesse. Quanto à complexidade da doença, devemos enfatizar que: 1- inexistem modelos espontâneos e/ou provocados experimentalmente em animais para o estudo da SNC, ela somente ocorre no homem (HAINSWORTH, 2003); 2- a história natural da doença cursa com episódios de SNC agrupados ou não (*clusters*) (BRIGNOLE et al, 2001; BRIGNOLE et al, 2004; FOLINO et al, 2010; GARDENGHI et al, 2004; MOYA et al, 2009; STEPHENSON, 1990; VAN DIJK et al, 2008); 3- os episódios são muito influenciados pelo grau de estresse emocional (MOYA et al, 2009); 4- a SNC não é causada por patologia única, e seus mecanismos são diversos, nas diferentes faixas etárias, particularmente, entre crianças, adultos e idosos (ALBONI et al, 2007; KOCHIADAKIS et al, 2004; MOAK et al, 2002); 5- em vários estudos, a comparação entre os grupos controle e o de pacientes com síncope, não inclui doentes com o diagnóstico correto da SNC, mas, sim, indivíduos saudáveis, sem história clínica típica, que somente apresentam a síndrome na MPP, e não na vida diária; circunstância, cujos mecanismos podem ser diferentes (MOSQUEDA-GARCIA et al, 1997). Quanto à diversidade da metodologia empregada no estudo da SNC, existem evidências de que os mecanismos fisiológicos envolvidos nos testes provocativos possam ser dependentes do tipo de droga administrada isolada ou conjuntamente com a MPP (MOYA et al, 2009). Por outro lado, a simples punção intravascular (infusão de isoprenalina), por causar dor e o estresse emocional, pode aumentar a sensibilidade e diminuir a especificidade da MPP para induzir a SNC. Também são fatores críticos que influenciam a interpretação dos achados: 1- o tipo do protocolo experimental escolhido (BRIGNOLE et al, 2001; BRIGNOLE et al, 2004; CHEN-SCARABELLI et

al, 2004; 2004; FOLINO et al, 2010; GARDENGHI et al, 2004; MOYA et al, 2009; STEPHENSON, 1990; VAN DIJK et al, 2008), velocidade da mudança postural, angulação da mesa na posição vertical, duração na posição vertical e intervalos de coleta dos dados nas fases da MPP; 2- a natureza das variáveis a serem coletadas e analisadas; e, 3- os respectivos métodos computacionais (TASK FORCE ON SYNCOPE, 1996; VOSS et al, 2009) (algoritmos lineares e/ou não-lineares) utilizados, e seus requisitos mínimos (estacionaridade, número mínimo de pontos, uso ou não de filtros para reduzir artefatos e ruídos), com o propósito de melhor quantificar os padrões de comportamento simultâneo das variáveis, buscando suas relações de causalidade.

Portanto, diante dessas discordâncias acima documentadas na literatura (ALBONI et al, 2007; FURLAN et al, 1998; HAINSWORTH et al, 2003; MOYA et al, 2009; MOYA, 2009), particularmente, no que se refere aos padrões de resposta das variáveis cardiovasculares induzidas pela MPP, além das relacionadas à influência da idade e das características antropométricas em pacientes com SNC (DING et al, 2008; LUDWING; CONVERTINO, 1994; SCHROEDER et al, 2011), a existência e disponibilidade de um banco de dados, em nossa Instituição, com história clínica, exame físico, parâmetros antropométricos, ECG e resultados do *Tilt-test*, se constitui numa oportunidade ímpar, de realizar um estudo em pacientes com história clínica de SNC, mas, que tenham tido testes positivos ou negativos à MPP. Este estudo pode contribuir na busca de uma melhor compreensão da matéria em pauta.

Por outro lado, a mensuração da modulação autonômica cardíaca através da análise da VFC, VPAS e SBR é promissora para fornecer importantes informações relacionadas à patogênese, ao prognóstico e às estratégias de tratamento dessas alterações cardiovasculares na SNC (IACOVIELLO et al, 2008; IACOVIELLO et al, 2010; KOCHIADAKIS et al, 1998; PICCIRILLO et al, 2004).

No presente projeto de pesquisa, os diferentes objetivos, número de pacientes por grupo e metodologias utilizadas, nos obrigam a subdividi-lo em três estudos, a partir daqui designados de Estudos 1, 2 e 3.

3 OBJETIVOS

1. Comparar, nos pacientes com história sugestiva de SNC (N=180), as características antropométricas (altura, peso e IMC), idade e sexo entre os grupos com *Tilt-test* positivo (TTP) e negativo (TTN), e analisar no grupo *Tilt-test* positivo se existe alguma relação entre os parâmetros acima mencionados com o tempo que transcorre do início da mudança postural até o momento do início da síncope. Além disso, procurou-se comparar, nos dois grupos as respostas médias de FC e da PA sistêmica, medidas na posição horizontal e na posição vertical, em 70°, no quinto minuto do *Tilt-test*.
2. Estudar, em dois grupos de pacientes com história clínica sugestiva de SNC (N=62), e *Tilt-test* positivo ou negativo, selecionados por pareamento (sexo, idade, e características antropométricas) a VFC, usando ferramentas lineares, no domínio do tempo e frequência (*Transformada Rápida de Fourier*).
3. Estudar em dois grupos de pacientes com história clínica sugestiva de SNC (N=33), e *Tilt-test* positivo e negativo, seletivamente pareados por características antropométricas, e idade, a VPA, de batimento-a-batimento, pela análise espectral (*Transformada Rápida de Fourier*), e a SBR, no domínio do tempo, por meio do *Método da Sequência*.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Seleção da amostra estudada

4.1.1 Estudo a partir de banco de dados

Nos três estudos, os indivíduos incluídos apresentavam todas as informações armazenadas em um banco de dados na Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP).

4.1.2 Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, com parecer número 14423/2010 em 07/02/2011 (Anexo A).

Procedeu-se inicialmente, a uma revisão no banco de dados de pacientes que realizaram a MPP, no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Divisão de Cardiologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2004 até abril de 2012 (8 anos); constatou-se que um total de 718 pacientes realizaram o *Tilt-test*, sendo que 420 não apresentaram síncope, e em 298 ocorreu síncope, com sintomas semelhantes aos que motivaram a consulta médica. Estes pacientes foram encaminhados pelos ambulatórios de cardiologia geral, arritmia, neurologia, bem como pela rede privada de saúde. Entretanto, apenas 180 pacientes, sendo 128 (71,1%) com *Tilt-test* positivo e 52 (28,9%) negativo, e idades entre 10 e 78 anos, foram incluídos no presente estudo, com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e que estão abaixo detalhados.

4.1.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram determinados como critérios de inclusão para os pacientes estudados os seguintes itens:

- História clínica típica de SNC.
- Dois ou mais episódios de síncope na posição vertical ou sentada.
- Duas ou mais queixas de pré-síncope: escurecimento visual, tontura, sudorese, náusea, vômito, taquicardia, e perda parcial ou total do controle motor.
- História Clínica, exame físico e resultado do ECG convencional de 12 derivações que afastassem a ocorrência de doenças como: cardiopatia estrutural, hipotensão postural, doença neurológica, e metabólica ou de outra natureza, que pudesse causar a referida sintomatologia.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram:

- Prontuário médico com dados incompletos como peso ou altura, presença de comorbidades (ex. doença de Chagas, epilepsia), arritmias descritas no prontuário, ECG, ou laudo do *Holter* (ex: fibrilação atrial, bloqueio átrio-ventricular, bloqueios do feixe de His (ramo esquerdo, ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior esquerdo), ritmo juncional, taquicardia ventricular ou supraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White).
- Pacientes com suspeita clínica de síndrome postural ortostática taquicardizante (*POTS*).
- Uso contínuo de qualquer tipo de medicação.

Dentre os critérios de exclusão que mais desqualificaram os pacientes foram: alterações eletrocardiográficas anormais e o uso contínuo de medicações que poderiam modificar as respostas cardiovasculares ao *Tilt-test*, e facilitar ou não a sua positivação à manobra postural passiva (MPP).

4.2 ESTUDO 1

4.2.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de SNC, nos Grupos *Tilt-test* Positivo e Negativo.

Os 180 pacientes com história sugestiva de síncope foram incluídos para o estudo da relação entre as características antropométricas (idade, peso e IMC) dos grupos com *Tilt-test* positivo (TTP) e negativo (TTN). Nos pacientes com *Tilt-test* positivo, objetivou-se estudar se existe alguma relação entre o tempo do início da mudança postural, de horizontal à vertical, até aparecimento da síncope com um ou mais dos parâmetros antropométricos estudados. As características dos grupos de pacientes com e sem SNC estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características antropométricas dos grupos de pacientes incluídos no Estudo 1.

CARACTERÍSTICAS			Incidência TTP	Incidência TTN	p valor
Número de pacientes			128	52	
Gênero masculino	n (%)		50 (39,1%)	18 (34,6%)	
Gênero feminino	n (%)		78 (60,9%)	34 (65,4%)	
Idade (anos)	- Média ± DP		29,2 ± 17,4	28,3 ± 17,4	0,75
Peso (Kg)	- Média ± DP		62,7 ± 13,2	64,0 ± 16,0	0,59
Altura (m)	- Média ± DP		1,63 ± 0,09	1,64 ± 0,08	0,63
IMC (Kg/m2)	- Média ± DP		23,2 ± 3,7	23,4 ± 4,8	0,72

n = número de pacientes; % = porcentagem; DP = desvio padrão; Kg = quilograma; m = metro; IMC = índice de massa corporal; Kg/m2 = quilograma por metro quadrado.

TTP = *Tilt-test* positivo; **TTN** = *Tilt-test* negativo. *p < 0,05 para significância estatística

Observa-se que os grupos TTP e TTN não diferem estatisticamente, quanto à idade e características antropométricas. Em ambos os grupos estudados o número de mulheres é quase o dobro do de homens.

4.3 ESTUDO 2

4.3.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, e com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt-test*.

Foram analisados achados de 62 pacientes com história clínica sugestiva de SNC, sendo 31 (23 mulheres e 8 homens) com *Tilt-test* positivo e 31 (20 mulheres e 11 homens) negativo (Tabela 2).

Tabela 2. Características antropométricas dos pacientes incluídos no Estudo 2.

CARACTERÍSTICAS			Incidência TTP	Incidência TTN	p valor
Número de pacientes			31	31	
Gênero masculino	n (%)		8 (26%)	11 (35%)	
Gênero feminino	n (%)		23 (74%)	20 (65%)	
Idade (anos)	-	Média ± DP	31,5 ± 18,7	35,2 ± 18,0	0,35
Peso (Kg)	-	Média ± DP	62,4 ± 14,0	69,1 ± 19,6	0,12
Altura (m)	-	Média ± DP	1,60 ± 0,1	1,60 ± 0,1	0,76
IMC (Kg/m2)	-	Média ± DP	22,6 ± 3,7	25,1 ± 5,1	* 0,031

n = número de pacientes; % = porcentagem; DP = desvio padrão; Kg = quilograma; m = metro; IMC = índice de massa corporal; Kg/m2 = quilograma por metro quadrado.

TTP = *Tilt-test* positivo; **TTN** = *Tilt-test* negativo. *p < 0,05 para significância estatística.

Observa-se que, com exceção do IMC (maior no grupo TTN), os grupos TTP e TTN não diferem estatisticamente, quanto à idade e características antropométricas. O número de mulheres também foi aproximadamente o dobro do de homens, para ambos os grupos estudados.

4.4 ESTUDO 3

4.4.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica (VPAS) e da Sensibilidade Barorreflexa (SBR) em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt-test*.

Foram estudados 33 pacientes com SNC, sendo 16 indivíduos (15 mulheres e 1 homem) com *Tilt-test* positivo e 17 com *Tilt-test* negativo (9 mulheres e 8 homens) (Tabela 3).

Tabela 3. Características antropométricas dos pacientes incluídos no Estudo 3.

CARACTERÍSTICAS			Incidência TTP	Incidência TTN	p valor
Número de pacientes			16	17	
Gênero masculino	n (%)		1 (6%)	8 (47%)	
Gênero feminino	n (%)		15 (94%)	9 (53%)	
Idade (anos)	- Média ± DP		26,6 ± 16,4	32,7 ± 17,9	0,18
Peso (Kg)	- Média ± DP		59,5 ± 11,8	66,3 ± 19,3	0,24
Altura (m)	- Média ± DP		1,60 ± 0,1	1,60 ± 0,1	0,94
IMC (Kg/m ²)	- Média ± DP		22,0 ± 3,4	24,2 ± 5,5	0,18

n = número de pacientes; % = porcentagem; DP = desvio padrão; Kg = quilograma; m = metro; IMC = índice de massa corporal; Kg/m² = quilograma por metro quadrado.

TTP = *Tilt-test* positivo; **TTN** = *Tilt-test* negativo. *p < 0,05 para significância estatística.

Observa-se que, os grupos TTP e TTN, não diferem estatisticamente, quanto à idade e características antropométricas. Quanto ao sexo, as mulheres predominam em ambos os grupos.

4.5 Procedimentos Gerais e Aquisição dos Dados

Todos os pacientes incluídos nos três estudos realizaram *Tilt-test*, devidamente padronizado, no Laboratório de Fisiologia do Exercício, Divisão de Cardiologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo para diagnóstico de SNC, e seus exames foram armazenados em um banco de dados e analisados posteriormente.

Todos os exames foram realizados no período da manhã, para se uniformizar o efeito da alteração circadiana nas variáveis fisiológicas coletadas. O laboratório foi preparado previamente, de modo a permitir que a temperatura ambiental fosse mantida ao redor de 24º Celsius, e a umidade relativa do ar na faixa de 45 a 60%. Nesse período também foi realizado a estabilização e calibração de todos os equipamentos utilizados na aquisição, processamento e armazenamento dos sinais biológicos colhidos durante os exames. Todos os pacientes foram orientados a comparecer no dia do exame, tendo realizado uma refeição leve de no mínimo quatro horas antes do início da MPP.

Previamente à coleta dos dados, os indivíduos foram submetidos a um ECG convencional (12 derivações), em condições basais. Após a confirmação de condições normais de formação e condução da atividade elétrica cardíaca, os indivíduos foram devidamente instruídos acerca dos procedimentos experimentais que seriam realizados, e em seguida, acomodados sobre uma mesa basculante de inclinação regulável, com apoio para os pés e faixas de contenção nos membros inferiores e tronco. A mesa era movida, nas várias fases da MPP, manualmente, por um dos membros da equipe.

4.6 Manobra Postural Passiva (MPP); *Tilt-test*

Teste realizado com metodologia não invasiva, com as seguintes variáveis sendo obtidas e analisadas em tempo real: ECG, FC instantânea e PA.

O Protocolo do exame consiste em três fases: 1- *Pré-Tilt* ou repouso inicial: nessa fase o paciente permanece em posição horizontal supina, para medida dos parâmetros basais, na mesa basculante, por 20 minutos; 2- *Tilt* ou MPP: a mesa é inclinada a 70° na postura ortostática, em menos de 10 segundos, permanecendo nessa posição, até o aparecimento da síncope (ou excepcionalmente pré-síncope), ou quando essa era ausente, até a duração máxima de 45 minutos. O retorno da mesa à posição horizontal ou de *Trendelenburg* também foi sempre rápido (menor que 10 segundos) (BRAUNWALD et al, 1999; CHEN-WU et al, 2002; GARDENGHI et al, 2004); 3- *Pós-Tilt* ou recuperação: nessa fase do exame o paciente retorna a posição horizontal, e as variáveis continuam a ser registradas e medidas por mais cinco minutos.

Durante o transcorrer de todo exame o paciente foi monitorizado continuamente, e orientado a permanecer relaxado, sem movimentar os membros inferiores e a evitar conversar durante o protocolo experimental. Na posição supina, a PA foi medida por método auscultatório com esfigmomanômetro, em intervalos de 5 minutos; após a mudança postural passiva, a pressão foi medida a cada minuto por um período de 5 minutos, e posteriormente em intervalos de 5 minutos, ou no caso de o paciente referir algum sintoma, a pressão era medida novamente de minuto a minuto; no final do exame, quando o paciente retornava à posição horizontal (*Pós-Tilt*), sua PA era medida de minuto em minuto por 5 minutos, quando então o exame era finalizado (Figura1).

Figura 1. Fotografia do Laboratório de Fisiologia do Exercício, da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP. Pode-se visualizar os equipamentos e os profissionais da área biomédica, durante a realização de um *Tilt-test* em um paciente com suspeita clínica de SNC.

4.7 Processamento dos Registros Eletrocardiográficos e de Pressão Arterial

A correta detecção do complexo QRS do ECG é essencial para geração de séries temporais, batimento a batimento, de FC ou intervalo cardíaco. Um pré-requisito para a obtenção de espectros confiáveis de séries temporais de PA, FC ou IP é que as mesmas sejam estacionárias. Estacionariedade é definida como a constância das características estatísticas das séries temporais ao longo do tempo, ou seja, artefatos de registros ou transientes naturais na PA, FC ou IP tornam o sinal não estacionário, que impossibilitam o cálculo do espectro de potência. As séries temporais no presente estudo foram inspecionadas visualmente, e somente após a

eliminação de transientes foram utilizadas para análise dos parâmetros hemodinâmicos, variabilidades de FC e PA e cálculo da SBR nos pacientes estudados.

Os arquivos com registros de ECG e PA pulsátil foram inicialmente processados por um programa computacional (Windaq, DATAQ, Akron, Ohio, EUA), capaz de gerar arquivos no formato texto (ASCII). Este processamento permitiu a geração de séries temporais, batimento-a-batimento, com valores de PAS, além de valores de intervalo cardíaco e FC.

Foram conectados eletrodos auto-adesivos descartáveis para monitorização eletrocardiográfica contínua. Além disso, no Estudo 3 um sensor pletismográfico (Finometer PRO, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda) foi implantado no dedo médio da mão esquerda dos indivíduos, permitindo o registro contínuo da PA pulsátil. Foi também instalado um manguito de esfigmomanômetro manual aneroide, para aferição periódica da PA da artéria braquial, e comparação com as medidas de PA obtidas pelo sistema de aquisição momento-a-momento (Finometer PRO).

O sinal elétrico do ECG foi filtrado (passa-alta: 100 Hz; passa-baixa: 0,5 Hz) e amplificado por um amplificador bioelétrico universal (7754A, Hewlett Packard, Palo Alto, California, EUA) e o sinal da PA pulsátil foi amplificado pelo sistema integrado Finometer PRO, que amostra os dados a uma frequência de 200 Hz. Em seguida, os sinais do ECG e da PA pulsátil foram processados por um conversor analógico/digital (DI-720, DATAQ Instruments, Akron, Ohio, EUA) e amostrados (1000 Hz por canal) por meio de um programa computacional (Windaq, DATAQ, Akron, Ohio, EUA) instalado em um computador IBM/PC.

4.8 Análise da Variabilidade do Intervalo Cardíaco e da Pressão Arterial Sistólica

A análise da variabilidade do intervalo cardíaco e PAS foram realizadas por um programa computacional específico (CardioSeries v2.4 - <http://sites.google.com/site/cardioseries>), que processa séries temporais, batimento-a-batimento, de variáveis cardiovasculares, e realiza a análise da variabilidade cardiovascular por métodos lineares e não-lineares.

Os valores das variáveis para análise da VFC e VPA, nos domínios do tempo e frequência, foram coletados na posição horizontal supina e vertical, por períodos de aproximadamente 10 minutos da MPP; este último, selecionado após o transiente da mudança postural e antes do início das modificações das variáveis nas fases de síncope e pré-síncope, de modo a obedecer ao critério de estacionaridade; no Pós-*Tilt* (5 min), em posição horizontal, a coleta se restringiu aos 3 minutos finais. Deve ser mencionado, que nos casos de *Tilt-test* negativo, o período de 10 minutos foi selecionado aproximadamente na mesma fase inicial da MPP, que teve 45 minutos de duração.

A análise da VFC, no domínio do tempo, foi expressa em valores médios dos: iRR (ms), SD (ms), variância (ms^2) e RMSSD (ms). Para análise da VPA, no domínio do tempo, utilizou-se a média dos valores de PAS (mmHg), da variância (mmHg^2) e do SD (mmHg).

Os valores de intervalo cardíaco e PAS foram reamostrados em 3Hz (1 valor a cada 333 ms) por interpolação cúbica do tipo *spline*, para regularização do intervalo de tempo entre batimentos. As séries com valores interpolados de intervalo cardíaco e PAS, foram divididas em segmentos com 512 valores cada, com sobreposição de 50% (Protocolo de Welch).

A análise da VFC, no domínio da frequência, foi realizada utilizando-se a *Transformada Rápida de Fourier*, após janelamento do tipo Hanning. Os espectros de intervalo cardíaco foram integrados em bandas de baixa (LF: 0,04 - 0,15 Hz) e

alta frequência (HF: 0,15 - 0,50 Hz), enquanto que os espectros de PAS foram integrados somente na banda de baixa frequência (LF: 0,04 - 0,15 Hz).

Para realizar a análise da VFC no domínio da frequência, os componentes de LF e HF foram apresentados em potências e unidades normalizadas (LF un e HF un). As unidades normalizadas correspondem ao percentual de cada um dos componentes, em relação ao valor da potência total subtraída do componente de muito baixa frequência. Esses componentes também foram expressos como a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequência (razão LF/HF), que é um parâmetro que quantifica o balanço simpato-vagal. Para análise da PAS, utilizou-se a média dos valores da potência da banda de LF em unidades absolutas.

As modificações das várias variáveis que caracterizaram a VFC e VPA, em resposta a cada fase da MPP, permitiram coletar com mais acurácia informações sobre as mudanças do balanço simpato-vagal, atuantes sobre o nódulo sinusal, e alterações simpáticas sobre os vasos arteriais sistêmicos, respectivamente.

4.9 Análise da Sensibilidade Barorreflexa (SBR)

A SBR foi avaliada no domínio do tempo por meio do *Método da Sequência*. Utilizando-se um programa computacional (CardioSeries v2.4 – <http://sites.google.com/site/cardioseries>), séries temporais, batimento-a-batimento, com valores de IP e PAS foram utilizados para análise da SBR. Estes trechos foram analisados, em busca de sequências de quatro ou mais batimentos, nos quais aumentos progressivos da PAS fossem acompanhados por aumentos progressivos do IP, ou reduções progressivas da PAS foram acompanhadas por reduções progressivas do IP.

Para detecção das alterações da PAS e do IP foram utilizados os limiares de 0 mmHg e 0 ms, respectivamente. Após detecção de uma rampa de PAS (sequência de quatro ou mais batimentos nos quais aumentos ou reduções progressivas da PAS foram acompanhados, ou não, de aumentos ou reduções do IP), o programa

computacional buscava por alterações no IP sem mudança de qualquer intervalo, ou seja, *delay* de zero batimentos. Uma sequência barorreflexa só foi utilizada quando o coeficiente de correlação (r), entre os valores de PAS e IP, foi maior ou igual a 0,8. A SBR foi determinada a partir da média da inclinação da reta da regressão linear entre os valores de PAS e IP de cada sequência encontrada. Além disso, para cada período selecionado para análise foi calculado o Índice de Efetividade do Barorreflexo (BEI). O BEI é definido como a razão entre o número total de sequências de barorreflexo detectadas e o número total de rampas de PAS encontradas. Quanto maior o valor de BEI, maior o número de rampas de PAS que são seguidas de alterações do IP, ou seja, maior a eficácia do reflexo barorreceptor na adaptação cardiovascular que é exigida.

5.0 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SigmaPlot versão 12.0.

5.1 ESTUDO 1

As comparações nos pacientes com suspeita de SNC entre as características antropométricas, idade, PAS, pressão arterial diastólica (PAD) e FC nas posições horizontal supina e aos 5 minutos do *Tilt-test*, entre os grupos *Tilt-test* positivo e negativo, foram realizadas por meio da análise do *Test t* para variáveis não pareadas. As relações do tempo transcorrido, do início da mudança postural até a síncope, e os valores das características antropométricas e da idade foram analisadas utilizando-se o teste de correlação de Pearson (r).

5.2 ESTUDOS 2 e 3

A comparação entre os grupos *Tilt-test* positivo e negativo foi realizada por meio de análise de variância *Anova Two Way* para amostras independentes, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*, quando necessário.

Também foram comparados todos os momentos intragrupo positivo e negativo (*Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*) por meio da análise de variância *Anova Two Way* para amostras independentes, seguida de pós-teste de *Student-Newman-Keuls*, quando necessário.

Foi adotado no presente estudo o nível de significância de 5% ($\alpha \leq 0,05$). Os resultados são apresentados em gráficos e figuras como média $\pm$ desvio padrão da média.

6. RESULTADOS

6.1 ESTUDO 1

6.1.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de SNC, nos Grupos *Tilt-test* Positivo e Negativo.

A Tabela 4 e a Figura 2 nos mostram o tipo de SNC nos pacientes estudados (N = 180; amostra coletada por 8 anos), separada por gênero. Encontramos 50 pacientes do sexo feminino (64%) com positividade do tipo mista, 17 (22%) do tipo vasodepressora e 11 (14%) cardioinibitória, totalizando 78 pacientes. Para o sexo masculino encontramos 26 (52%) do tipo mista, 11 (22%) do tipo vasodepressora e 13 (26%) do tipo cardioinibitória, totalizando 50 pacientes.

Tabela 4. Exames positivos para síncope neurocardiogênica subdivididos segundo o tipo de positividade e gênero.

TIPO DE POSITIVAÇÃO	Incidência TTP
Gênero feminino n (%)	
Mista	50 (64%)
Vasodepressora	17 (22%)
Cardioinibitória	11 (14%)
TOTAL	78
Gênero masculino n (%)	
Mista	26 (52%)
Vasodepressora	11 (22%)
Cardioinibitória	13 (26%)
TOTAL	50

TTP = *Tilt-test* positivo; n = Número de pacientes; % = porcentagem.

Os demais achados incluindo sintomas (síncope, pré-síncope ou ambos) nos pacientes com história sugestiva de SNC, nos grupos *Tilt-test* positivo e negativo, encontram-se detalhados no **Apêndice A** dessa Dissertação.

6.1.2 Correlações entre Características Antropométricas e Tempo de Positivização no *Tilt-test*.

Procedeu-se, no grupo com *Tilt-test* positivo, o estudo da relação entre o tempo que se estendeu da mudança postural até o aparecimento da síncope, com as características antropométricas e idade, utilizando-se a correlação de Pearson. Os gráficos estão expressos na Figura 2. Analisando-se o comportamento da dispersão dos valores individuais nos gráficos de correlação entre os pares de variáveis, e os respectivos baixos valores (estatisticamente não significantes) do coeficiente de Pearson (r), conclui-se que elas não se relacionam. O gráfico localizado na posição inferior da Figura 2 mostra que não houve correlação entre o tipo de resposta apresentada pelos pacientes e o tempo de aparecimento da síncope no *Tilt-test*.

Figura 2 – Gráficos das correlações entre as características antropométricas do grupo TTP e o tempo de positividade. Não houve correlação significativa em nenhuma das análises. 1- peso (Kg) x tempo de positividade (min) ($r = 0,14$); 2- altura (m) x tempo de positividade (min) ($r = 0,006$); 3- IMC (Kg/m²) x tempo de positividade (min) ($r = 0,17$); 4- idade (anos) x tempo de positividade (min) ($r = 0,04$); 5- tipo de resposta x tempo de positividade (min) ($r = 0,03$).

6.1.3 Valores de Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Frequência Cardíaca no Pré-*Tilt*.

Com relação aos dados de PAD e FC no Pré-*Tilt* (horizontal supina), não houve diferença estatisticamente significativa dessas variáveis entre os grupos *Tilt-test*, entretanto, houve diferença estatística para PAS. O grupo TTP apresentou valor médio de 4 medidas da PAS na fase supina de $116,0 \pm 16,6$ mmHg e o grupo TTN de $111,1 \pm 13,3$ mmHg ($p=0,04$) (Tabela 5).

Tabela 5. Valores de PAS, PAD e FC na fase de Pré-*Tilt* nos grupos estudados.

VARIÁVEIS		TTP (Média $\pm$ DP)	TTN (Média $\pm$ DP)	P valor
PAS	- mmHg	$116,0 \pm 16,6$	$111,1 \pm 13,3$	*0,04
PAD	- mmHg	$74,9 \pm 11,6$	$73,2 \pm 8,0$	0,35
FC	- bpm	$68,8 \pm 11,6$	$70,3 \pm 11,5$	0,44

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca. TTP = *Tilt-test* positivo; TTN = *Tilt-test* negativo. * $p < 0,05$ para significância estatística.

6.1.4 Valores de Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Frequência Cardíaca no *Tilt*.

Não houve diferença estatística quando comparamos os grupos positivo e negativo aos 5 minutos da posição vertical do *Tilt-test* em relação às variáveis - PAS, PAD e FC (Tabela 6).

Tabela 6. Valores de PAS, PAD e FC na fase de ortostase (*Tilt*- 5 minutos da posição vertical) nos grupos estudados.

VARIÁVEIS	TTP		TTN		P valor
		(Média ± DP)		(Média ± DP)	
PAS - mmHg		115,5 ± 17,4		112,5 ± 14,8	0,27
PAD - mmHg		78,7 ± 13,4		77,2 ± 9,8	0,47
FC - bpm		86,9 ± 17,3		84,8 ± 14,7	0,43

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca. TTP = *Tilt-test* positivo; TTN = *Tilt-test* negativo. $p < 0,05$ para significância estatística.

6.2 ESTUDO 2

6.2.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, e com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt-test*.

O Estudo 2 incluiu 62 pacientes (2 grupos de 31 indivíduos de ambos os gêneros). Na Figura 3 encontramos a comparação das médias dos iRR (ms) no domínio do tempo entre os grupos TTP e TTN, para as fases *Pré-Tilt*, *Tilt*, e *Pós-Tilt*. Também comparamos intra grupo (TTP e TTN) a média dos iRR (ms) para as mesmas fases. Os resultados estão descritos em média e DP. Evidenciou-se menor valor do iRR no grupo TTP, quando comparado ao grupo TTN, somente para a fase *Tilt* (652 ± 77 vs 769 ± 122 ms, $p < 0,001$); nas demais fases *Pré-Tilt* e *Pós-Tilt* não foram observadas diferenças, quando comparados os grupos TTP e TTN. Além disso, dentro dos grupos TTP e TTN, houve redução do iRR quando comparamos o *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: 886 ± 113 vs 652 ± 77 ms; TTN: 932 ± 127 vs 769 ± 122 ms, $p < 0,001$), e aumento na comparação do *Tilt* vs *Pós-Tilt* (TTP: 652 ± 77 vs 896 ± 115 ; TTN: 769 ± 122 vs 979 ± 127 ms, $p < 0,001$); não foram encontradas diferenças entre as fases *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*.

Figura 3. Média dos intervalos RR (iRR, ms) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo, nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

A Figura 4 mostra o desvio padrão do iRR (ms) no domínio do tempo, tanto no grupo TTP quanto TTN, nas três diferentes fases (*Pré-Tilt*, *Tilt*, *Pós-Tilt*). Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP e TTN para as três diferentes fases. Dentro do grupo TTN, não foi observada diferença estatística, quando comparada as três fases. No grupo TTP houve aumento do desvio padrão, quando comparamos as fases *Tilt* vs *Pós-Tilt* vs ($39,07 \pm 18,11$ vs $58,12 \pm 29,80$ ms, $p = 0,004$). Entre as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* não houve diferença estatisticamente significativa.

Figura 4. Desvio padrão dos intervalos RR (iRR, ms) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

A Figura 5 mostra a variância (variabilidade total) (ms^2) dos iRR no domínio do tempo tanto no grupo TTP quanto TTN nas três diferentes fases (*Pré-Tilt*, *Tilt*, *Pós-Tilt*). Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP e TTN para as três diferentes fases. Dentro do grupo TTN, não foi observada diferença estatística quando comparadas três fases. No grupo TTP houve aumento da variabilidade total, quando comparamos os momentos *Tilt* vs *Pós-Tilt* ($2126,14 \pm 1339,76$ vs $3493,56 \pm 2520,97\text{ms}^2$, $p = 0,020$). Para as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* não houve diferença significativa.

Figura 5. Variância dos intervalos RR (iRR, ms²) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

A Figura 6 nos mostra a análise do RMSSD no domínio do tempo, entre os grupos TTP e TTN, e também em cada grupo. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos TTP e TTN nas três fases. Além disso, dentro dos grupos TTP e TTN houve uma redução significativa do RMSSD quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: $44,9 \pm 22,6$ vs $19,4 \pm 9,4$ ms, $p < 0,001$; TTN: $40,3 \pm 16,5$ vs $21,7 \pm 8,9$ ms, $p = 0,002$), e um aumento na comparação do *Tilt* vs *Pós-Tilt* (TTP: $19,4 \pm 9,4$ vs $44,3 \pm 26,7$ ms, $p < 0,001$; TTN: $21,7 \pm 8,9$ vs $41,8 \pm 19$ ms, $p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre as fases *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt* nos dois grupos.

Figura 6. RMSSD (ms) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos Pré-Tilt, Tilt e Pós-Tilt.

Na Figura 7 observamos os resultados da potência da banda de LF (un), do espectro dos iRR, no domínio da frequência, nos grupos TTP e TTN, e nas três diferentes fases do *Tilt-test*. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TTP e TTN nas três fases do *Tilt-test*. Além disso, dentro dos grupos TTP e TTN houve um aumento do LF(un) quando comparamos os momentos Pré-Tilt vs Tilt (TTP: 42 ± 12 vs 72 ± 12 , $p < 0,001$; TTN: 48 ± 15 vs 70 ± 12 , $p < 0,001$); na comparação Pré-Tilt vs Pós-Tilt somente no grupo TTP ocorreu aumento significativo da LF(un) (42 ± 12 vs 51 ± 16 , $p = 0,013$), e ocorreu uma redução na comparação do Tilt vs Pós-Tilt em ambos os grupos (TTP: 72 ± 12 vs 51 ± 16 , $p < 0,001$; TTN: 70 ± 12 vs 51 ± 14 , $p < 0,001$). Entretanto, não foi encontrada diferença entre os momentos Pré-Tilt vs Pós-Tilt vs para o grupo TTN.

Figura 7. Potência da banda de LF (un) do espectro dos intervalos RR (iRR) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

Na Figura 8 observamos nos três diferentes momentos os resultados da potência da banda de HF (un) do espectro dos iRR no domínio da frequência, tanto entre os grupos TTP e TTN, quanto intra grupo (TTP e TTN). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TTP e TTN para os três diferentes momentos. Entretanto, para os grupos TTP e TTN houve redução do valor de HF (un), quando comparamos os momentos *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: 58 ± 12 vs 28 ± 12 , $p < 0,001$; TTN: 52 ± 15 vs 30 ± 12 , $p < 0,001$); no *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt* somente ocorreu redução no grupo TTP (58 ± 12 vs 49 ± 16 , $p = 0,013$). Documentou-se um aumento de HF (un) na comparação do *Tilt* vs *Pós-Tilt* para ambos os grupos (TTP: 28 ± 12 vs 49 ± 16 , $p < 0,001$; TTN: 30 ± 12 vs 49 ± 14 , $p < 0,001$), mas, não foi encontrada para o grupo TTN diferença de HF (un) entre os momentos *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*.

Figura 8. Potência da banda de HF (un) do espectro dos intervalos RR (iRR) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

Na Figura 9 observamos nos grupos TTP e TTN, nas três diferentes fases do *Tilt-test*, os resultados da razão entre as potências de LF e HF, expressos em valores absolutos, do espectro dos iRR, no domínio da frequência. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos TTP e TTN nas três diferentes fases da MPP. Houve em ambos os grupos aumento do LF/HF quando comparamos os momentos *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: $0,90 \pm 0,49$ vs $3,50 \pm 1,96$, $p < 0,001$; TTN: $1,22 \pm 0,85$ vs $3,20 \pm 1,59$, $p < 0,001$), e redução quando comparamos *Tilt* vs *Pós-Tilt* (TTP: $3,50 \pm 1,96$ vs $1,34 \pm 0,94$, $p < 0,001$; TTN: $3,20 \pm 1,59$ vs $1,24 \pm 0,81$, $p < 0,001$); não foram encontradas diferenças significantes entre os momentos *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*.

Figura 9. Razão entre as potências das bandas de LF e HF do espectro dos intervalos RR (iRR) nos grupos TTP = *Tilt*-test positivo e TTN = *Tilt*- test negativo nos momentos Pré-Tilt, Tilt e Pós-Tilt.

6.3 ESTUDO 3

6.3.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica (VPAS) e da Sensibilidade Barorreflexa (SBR) em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt*-test.

A Figura 10 evidencia a média dos batimentos da PAS (mmHg), no domínio do tempo, nos grupos TTP e TTN, nas três fases: Pré-Tilt, Tilt, e Pós-Tilt. Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP e TTN nas três diferentes fases. Dentro do grupo TTP e TTN, também não foram observadas diferenças estatísticas quando comparadas as fases Pré-Tilt vs Tilt, Tilt vs Pós-Tilt e Pré-Tilt vs Pós-Tilt.

Figura 10. Média da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

Na Figura 11 encontramos a variância (variabilidade total) da PAS (mmHg²), no domínio do tempo. Foram comparados os grupos TTP e TTN nas fases *Pré-Tilt*, *Tilt*, e *Pós-Tilt*. Também foram comparados em cada grupo os valores das diferentes fases. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos TTP e TTN para as fases *Pré-Tilt* e *Pós-Tilt*; em contrapartida, foi observado um aumento da variabilidade total da PAS na fase *Tilt* (TTN: $30,2 \pm 13,1$ vs TTP: $53,9 \pm 27,8$ mmHg², $p = 0,002$). Dentro do grupo TTN, não foram observadas diferenças estatísticas quando comparadas as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt*, *Tilt* vs *Pós-Tilt* e *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*. No grupo TTP foi observado aumento significativo, da fase *Pré-Tilt* vs *Tilt* ($21,5 \pm 13,6$ vs $53,9 \pm 27,8$ mmHg², $p < 0,001$), e também redução significativa, quando comparado os momentos *Tilt* vs *Pós-Tilt* ($53,9 \pm 27,8$ vs $19,4 \pm 9,8$ mmHg², $p < 0,001$); entre as fases *Pós-Tilt* vs *Pré-Tilt* não se documentou diferença.

Figura 11. Variância da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos **TTP** = *Tilt*-test positivo e **TTN** = *Tilt*-test negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

Na Figura 12 encontramos o desvio padrão da PAS (mmHg) no domínio do tempo. Foram comparados os grupos TTP e TTN nas fases *Pré-Tilt*, *Tilt*, e *Pós-Tilt*. Também foi comparado em cada grupo as diferentes fases. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos TTP e TTN nas fases *Pré-Tilt* e *Pós-Tilt*, sendo observado maiores valores, estatisticamente significantes, da variabilidade total da PAS no grupo TTP, comparativamente ao TTN na fase *Tilt* ($7,1 \pm 2,0$ vs $5,4 \pm 1,2$ mmHg, $p = 0,004$) entre os grupos. Dentro do grupo TTN, não foram observadas diferenças estatísticas quando comparado momentos *Pré-Tilt* vs *Tilt*, *Tilt* vs *Pós-Tilt* e *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*. No grupo TTP foi observado aumento, quando comparadas as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* ($4,5 \pm 1,3$ vs $7,1 \pm 2,0$ mmHg, $p < 0,001$), redução quando comparadas as fases *Tilt* vs *Pós-Tilt* ($7,1 \pm 2,0$ vs $4,8 \pm 2,0$ mmHg, $p < 0,001$), e nenhuma diferença nas fases *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*.

Figura 12. Desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

A Figura 13 mostra a potência da banda de LF em unidades absolutas (mmHg^2) do espectro da PAS no domínio da frequência. Foram comparados os grupos TTP e TTN nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt*, e *Pós-Tilt*. Também foi comparado em cada grupo os momentos entre si. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos TTP e TTN para as três diferentes fases: *Pré-Tilt*, *Tilt*, *Pós-Tilt*. Houve em ambos os grupos aumento significativo do LF-PAS, quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: $3,2 \pm 1,7$ vs $9,9 \pm 5,7 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,001$; TTN: $4,8 \pm 2,27$ vs $7,8 \pm 2,3 \text{ mmHg}^2$, $p = 0,014$), e redução quando comparamos *Tilt* vs *Pós-Tilt* (TTP: $9,9 \pm 5,7$ vs $3,5 \pm 1,6 \text{ mmHg}^2$, $p < 0,001$; TTN: $7,8 \pm 2,3$ vs $4,1 \pm 2,4 \text{ mmHg}^2$, $p = 0,005$), não sendo encontradas diferenças entre as fases *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*.

Figura 13. Potência da banda de LF (mmHg^2) do espectro da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

As Figuras 14 e 15 representam os resultados da sensibilidade barorreflexa (SBR) (ms/mmHg) e o índice de efetividade do barorreflexo (BEI) respectivamente. A Figura 14 evidencia os resultados do BEI no domínio da frequência. Foram comparados os grupos TTP e TTN nas fases *Pré-Tilt*, *Tilt*, e *Pós-Tilt*. Também foi comparado em cada grupo as fases entre si. Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP e TTN nas 3 fases do estudo. Dentro do grupo TTP não houve diferença entre as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt*, *Tilt* vs *Pós-Tilt* e *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*. No grupo TTN houve aumento do índice de efetividade barorreflexo, quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* ($0,1 \pm 0,1$ vs $0,2 \pm 0,1$, $p = 0,013$), e redução no *Tilt* vs *Pós-Tilt* ($0,2 \pm 0,1$ vs $0,1 \pm 0,1$, $p = 0,008$), não sendo observada diferença entre as fases *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt*.

Figura 14. Índice de efetividade do barorreflexo (BEI) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*.

A Figura 15 nos mostra a sensibilidade barorreflexa (SBR) (ms/mmHg) no domínio da frequência. Foram comparados os grupos TTP e TTN nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt*, e *Pós-Tilt*. Também foi comparado em cada grupo as fases entre si. Não foram encontradas diferenças entre os grupos TTP e TTN para as fases *Pré-Tilt* e *Tilt*, sendo observada uma redução estatisticamente significativa entre os grupos no *Pós-Tilt* (TTP: $15,0 \pm 7,5$ vs TTN: $10,6 \pm 5,6$ ms/mmHg, $p < 0,001$). Houve em ambos os grupos redução da SBR, quando comparamos as fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* (TTP: $14,2 \pm 5,0$ vs $7,8 \pm 3,4$ ms/mmHg, $p < 0,001$; TTN: $13,4 \pm 4,4$ vs $8,0 \pm 3,3$ ms/mmHg, $p = 0,008$), e aumento, quando comparamos as fases *Tilt* vs *Pós-Tilt*, somente no grupo TTP ($7,8 \pm 3,4$ vs $15,0 \pm 7,5$ ms/mmHg, $p < 0,001$); não sendo observada diferença significativa para o grupo TTN. Também não foram encontradas diferenças entre os momentos *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt* para ambos os grupos.

Figura 15. Sensibilidade barorreflexa (SBR, ms/mmHg) nos grupos **TTP** = *Tilt-test* positivo e **TTN** = *Tilt-test* negativo nos momentos Pré-Tilt, Tilt e Pós-Tilt.

7. DISCUSSÃO

7.1 ESTUDO 1

7.1.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de SNC, nos Grupos *Tilt-test* Positivo e Negativo.

Esse primeiro estudo abordou aspectos de fisiopatologia da SNC que são pouco estudados e com achados discordantes na literatura. Sobretudo, o pequeno número de pacientes estudados e os diferentes critérios de inclusão são obstáculos que dificultam uma melhor compreensão da matéria em pauta. Dentro desse contexto, a intenção é fornecer uma contribuição usando os dados armazenados em Banco de Dados da Divisão de Cardiologia do HC-FMRP-USP, que resultaram da realização do *Tilt-test*, em pacientes com diagnóstico inicial de SNC, baseado na história clínica, exame físico e resultado do eletrocardiograma convencional.

A presente análise mostrou que a seleção rigorosa dos pacientes, com base nos critérios anteriormente referidos, reduziu substancialmente o número de pacientes (52 de 180) com *Tilt-test* negativo (28,9%), os quais tinham história sugestiva de SNC (síncope, pré-síncope ou ambas), quando comparada com estudo anterior, realizado no mesmo Banco de Dados (LEITE, 2010). No estudo de LEITE, (2010), que abrangeu apenas 3 anos (2007 - 2009), foram selecionados 273 pacientes, com exame físico, ECG e história clínica sugestiva de SNC; e que ao exame de *Tilt-test* apresentaram respostas positivas ou negativas para síncope. No entanto, a incidência de casos negativos foi muito maior, correspondendo a 66,3% (181 de 273). Essa diferença deveu-se ao fato de que no presente estudo os critérios de inclusão foram mais rigorosos, exigindo-se sintomas que fossem bem característicos de síncope, pré-síncope ou ambos, bem como de que todos os pacientes incluídos não estivessem em uso contínuo de nenhum tipo de medicação, e não apresentassem outras doenças concomitantes.

Quanto à influência do sexo na presença ou não de SNC no *Tilt-test*, os resultados da presente análise confirmam a predominância de testes positivos no gênero feminino (60,9% versus 39,1%); estes achados coincidem com os achados

anteriores obtidos em nosso Laboratório (65,1% versus 34,9%), e também estudos realizados por outros pesquisadores (DING et al, 2008; LUDWIG; CONVERTINO, 1994; SCHROEDER et al, 2011).

No que se refere à idade dos pacientes estudados, o presente estudo mostrou valores médios praticamente iguais aos do estudo anterior (LEITE, 2010) no grupo *Tilt-test* positivo ($29,2 \pm 17,4$ anos vs $32,5 \pm 19,80$ anos, respectivamente); além disso, trabalhos como o de ROMME et al. (2008), confirmam uma maior incidência de síncope em indivíduos mais jovens. Entretanto, no grupo do *Tilt-test* negativo os valores foram menores no presente estudo do que no anterior ($28,3 \pm 19,7$ vs $38,4 \pm 19,70$ anos, respectivamente). A razão desse último achado, também, provavelmente se deve ao fato de os fatores de exclusão no estudo de LEITE (2010), terem sido menos restritivos: no caso em particular, a maior idade coincide com o fato de vários pacientes apresentarem outras comorbidades nessa faixa etária, e estarem tomando vários tipos de medicações, inclusive drogas hipotensoras e antiarrítmicas, o que também corrobora com achados existentes na literatura (FOLINO et al, 2010).

Quanto à relação dos fatores antropométricos, ou seja, peso, altura, IMC como predisponentes ou não da SNC, os estudos são poucos e discordantes (DING et al, 2008; LUDWIG; CONVERTINO, 1994; SCHROEDER et al, 2011).

Alguns autores (SCHROEDER et al, 2011) consideram que os referidos fatores não influenciem a prevalência da SNC, enquanto outros (LUDWIG; CONVERTINO, 1994) referem que a maior estatura favoreça o aparecimento desta síndrome; como facilitadores, também têm sido relatados, a redução do peso corporal e de seu índice de massa na SNC (DING et al, 2008).

A constatação de que, no presente estudo, os grupos *Tilt-test* positivo e negativo não tenham apresentado diferença de idades significantes, assim como, altura, peso, índice de massa corporal, porcentagem de sexo por grupo, assume uma grande importância; isto porque, a comparação das demais variáveis e as suas correlações irão abranger dois grupos que se diferem, apenas, quanto à presença ou não de síncope induzida em laboratório pelo *Tilt-test*.

Por outro lado, a ausência de correlação estatisticamente significativa ou com baixo valor, entre o tempo do estresse vertical no *Tilt-test*, necessário para o aparecimento da síncope ou pré-síncope, e as variáveis antropométricas (altura, peso e IMC) e a idade também sugerem que estes parâmetros tenham pequena ou nenhuma importância como facilitadores da SNC.

Outros achados de nosso estudo, que coincidem com os de outros autores (FOLINO et al, 2010; SUZUKI et al, 2003), não mostraram, nos dois grupos estudados, diferenças nos valores de FC e PAD na fase Pré-*Tilt* (posição horizontal supina), e na fase inicial do *Tilt-test* (posição vertical - 5 minutos iniciais) incluindo a PAS. Eles sugerem que, os métodos de menor acurácia, utilizados nesse primeiro estudo (apenas com valores médios absolutos), não permitam identificar diferenças entre os grupos estudados; lembrando que os fatores que desencadeiam a SNC devam ser muito sutis, e, dependentes de pequenas diferenças, não identificáveis, nas condições iniciais; ou seja, os sistemas fisiológicos operantes nos pacientes com SNC, se encontram em equilíbrio dinâmico instável, subordinado à modulação autonômica do sistema cardiovascular. No contexto desta discussão é que se insere a pergunta formulada por ALBONI et al. (2007), ou seja, a SNC é realmente uma doença, ou na maioria dos casos, apenas expressão de uma inadaptação da espécie humana à posição vertical? Essa linha de pensamento explicaria, inclusive, a maior prevalência da SNC em mulheres, às quais por terem geralmente menores volumes de sangue, tamanho do coração e quantidade de massa muscular no membro inferior, comparativamente aos homens, seriam mais vulneráveis à SNC, quando em posição vertical prolongada (ROWELL, 1986).

Finalmente, os achados do presente estudo assumem importância, sobretudo, porque os dois grupos com *Tilt-test* positivo e negativo não foram antecipadamente pareados.

Quanto aos valores de FC, PAS e PAD, com uma única exceção, (PAS na posição horizontal - Pré-*Tilt*, foi ao redor de 5 mmHg maior no grupo TTP do que no TTN), não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos estudados. A razão desse achado é inexplicável, porque, após a mudança postural,

os valores desses mesmos parâmetros, na posição vertical, não foram diferentes nos dois grupos estudados. Além do mais, a medida da PAS no Estudo 3, mais à frente discutido, não confirmou esse achado.

7.2 ESTUDO 2

7.2.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, e com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt-test*.

Apesar de muitos estudos, a gênese e a fisiopatologia da SNC ainda permanece controversa e parcialmente conhecida (MOSQUEDA-GARCIA et al, 2000; MOYA et al, 2009). Entretanto, um dos poucos aspectos na fisiopatologia da SNC, onde existe concordância na literatura, diz respeito ao fato de a SNC ter um componente reflexo envolvendo as vias autonômicas eferentes, que causa hipotensão arterial, em decorrência do aumento do tônus vagal, no que resulta em bradicardia, e/ou diminuição do tônus simpático arteriolar, com vasodilatação em vários territórios sistêmicos (MOYA et al, 2009; QUAN et al, 1997). Em contrapartida, o mesmo não pode ser dito, no que diz respeito aos mecanismos de gatilho responsáveis por deflagrar o quadro sincopal, que são inúmeros, e os mais discordantes (ALBONI et al, 2007; HAINSWORTH et al, 2003).

Ainda que seja previsível, que métodos com maior acurácia de avaliação da função cardiovascular, como o estudo da VFC, nos domínios de tempo e frequência, possam ser de grande valia no esclarecimento de diversos mecanismos fisiopatológicos, existem divergências a esse respeito na literatura (BADILINI et al, 1998; LOMBARDI et al, 1996; MONTANO et al, 1994; TASK FORCE, 1996). Entretanto, a maioria dos autores considera que as análises no domínio do tempo e da frequência da VFC são métodos não invasivos valiosos, e capazes de quantificar as alterações no controle autonômico induzidas pelo estresse postural imposto ao sistema cardiovascular, como é o caso do teste de inclinação passiva, ou *Tilt-test* (MALLIANI et al, 1991).

A grande maioria dos estudos sobre VFC existentes na literatura, não documenta, na posição horizontal supina, ou seja, no Pré-*Tilt*, qualquer anormalidade entre os grupos *Tilt-test* positivo e *Tilt-test* negativo, tanto em pacientes com história sugestiva de SNC, como em controles saudáveis jovens e idosos (FREITAS et al, 1999; LIPSITZ et al, 1990). Ressalte-se, que os nossos achados no domínio do tempo, representados pelos parâmetros iRR, DP, variância e RMSSD, e no domínio da frequência (LF, HF e LF/HF) também não apresentaram qualquer diferença entre os dois grupos estudados no Pré-*Tilt*.

Assim, constitui-se um achado isolado, o de BECHIR et al. (2003), que documentaram no Pré-*Tilt*, ser a atividade simpática na posição horizontal, em portadores de síncope, maior do que a encontrada em indivíduos do grupo controle, sugerindo que uma disfunção do balanço autonômico basal também participaria da fisiopatologia dessa síndrome.

Embora, vários estudos tenham realizado em indivíduos com SNC durante o *Tilt-test* análise espectral da VFC no início dos sintomas, no momento da síncope ou anteriores à síncope, foram obtidos resultados contraditórios: uns mostrando aumento, diminuição e outros ausência de alteração da VFC (JARDINE et al, 1998; KOCHIADAKIS et al, 1998; KOUAKAM et al, 1999; LAGI et al, 1996; PICCIRILLO et al, 2004; STEWART et al, 1996).

Dados discordantes também foram relatados no controle autonômico, durante a fase que se estende do momento da mudança de inclinação postural no *Tilt-test*, até o momento que antecede o início da síncope ou pré-síncope. Nessa fase do *Tilt-test*, apesar de alguns estudos, utilizando diferentes métodos e análises não espectrais, terem observado uma diminuição da resposta simpática antes da síncope induzida pelo *Tilt* (ESLER et al, 1990; MOSQUEDA-GARCIA et al, 1997), outros estudos utilizando técnicas baseadas na variabilidade dos iRR têm proporcionado resultados ambíguos. Assim, um dos estudos relatou diminuição da atividade simpática (KOUAKAM et al, 1999), outro relatou aumento da atividade simpática (KOCHIADAKIS et al, 1998); um terceiro descreveu ambos os padrões (PRINZ-

ZAISS et al, 1995), e um último relatou aumento da atividade vagal (LAGI et al, 1996).

Alguns autores (GRIMM et al, 1998), mostraram que a análise da VFC permite prever os resultados do teste de inclinação passiva durante os cinco minutos que precedem o aparecimento de síncope. Por outro lado, outros autores relataram que os resultados do teste de inclinação podem ser previstos, através da análise dos parâmetros espectrais da VFC, mais precocemente, ou seja, durante os primeiros cinco minutos do *Tilt-test* (DUPLYAKOV et al, 2011).

Em contrapartida, os nossos parâmetros referentes à análise da VFC, nos domínios do tempo e frequência, com uma única exceção (iRR), não mostraram qualquer diferença de resposta durante a fase que antecede à síncope no grupo *Tilt-test* positivo, comparativamente à documentada no grupo *Tilt-test* negativo. Desse modo, mudanças do padrão da VFC durante o *Tilt-test*, antes do início da síncope ou pré-síncope, não permitem qualquer previsão, quanto à possível ocorrência desta síndrome em pacientes com história sugestiva de SNC. No presente estudo, o menor valor do iRR na posição vertical (*Tilt*) documentado no grupo *Tilt-test* positivo, comparativamente ao negativo, em momentos anteriores à pré-síncope e/ou síncope, ou seja, maior FC, não coincide com a maioria dos achados encontrados por outros autores (FREITAS et al, 1999; KOUAKAM et al, 1999) em indivíduos com *Tilt-test* positivo, negativo para SNC e grupo controle. O mesmo é constatado por outros autores, estudando diferentes grupos etários, como TOPCU; AKALIN, (2010), que não encontraram diferenças quando compararam o iRR na posição vertical, em crianças com idade média de 12 anos, com história clínica de síncope, mas, que apresentavam ou não *Tilt-test* positivo, bem como em crianças saudáveis.

Por outro lado, o menor valor do iRR na posição vertical, documentada no grupo TTP, não pode ser explicada por modificações da modulação simpática e/ou parassimpática, como mostram as análises nos domínios do tempo e frequência. A pergunta a ser feita seria: essa alteração seria decorrente de modificações do tônus simpato-vagal de causa central não relacionadas à SBR, que também não se modificou no presente estudo, como poderá ser constatado no Estudo 3?

Finalmente, o aumento da FC intrínseca, obtida com bloqueio farmacológico simultâneo do simpático e parassimpático, poderia estar envolvido nesse achado? (JOSE; TAYLOR, 1969)

A análise intra grupo mostrou para os grupos TTP e TTN, padrões de respostas (nos domínios do tempo e frequência, nas mudanças das fases *Pré-Tilt* vs *Tilt* e *Tilt* vs *Pós-Tilt*), com valores estatisticamente significantes de iRR, RMSSD, LF, HF e LF/HF. Essas respostas refletem a diminuição da modulação vagal e o aumento da modulação simpática, quando ocorre mudança da postura horizontal para a vertical e o inverso do balanço simpato-vagal, no retorno à posição horizontal. Esses achados e a respectiva interpretação coincidem com referências na literatura por outros autores, para indivíduos saudáveis (BADILINI et al, 1998; MONTANO et al, 1994; TASK FORCE, 1996), e também, para indivíduos com síncope vasovagal e saudáveis, incluídos como controle (FREITAS et al, 1999). A comparação entre as fases *Pré-Tilt* vs *Pós-Tilt* não mostrou na maioria dos casos diferenças estatisticamente significantes, em cada um dos grupos estudados, apenas, documentou-se significância para os parâmetros LF e HF no grupo TTP. Esse último achado pode ser interpretado como decorrente de variações tardias do balanço simpato-vagal ocorridas após a síncope no grupo TTP.

Resumindo, o presente estudo, com uma única exceção (iRR), não encontrou diferenças estatisticamente significantes nos valores dos parâmetros, nos domínios do tempo e frequência, entre os grupos com história sugestiva de SNC, com *Tilt-test* positivo e negativo. Além disso, ressaltou-se, que estes achados ganham maior importância, porque esse estudo tem um “N” (62) amostral satisfatório, e ambos os grupos foram pareados, quanto às características antropométricas, idade, e porcentagem de mulheres (2/3) em relação aos homens.

Finalizando, o presente estudo também mostra que com as ferramentas utilizadas no estudo da VFC, nos domínios do tempo e frequência, não foi possível atribuir à SNC mudanças da modulação simpato-vagal. Nesse contexto, continua válida a hipótese, de que a SNC possa se constituir numa condição heterogênea,

com diferentes “drivers” em vários grupos etiopatogênicos; uma cascata linear em alguns, e uma espiral em outros (VADDADI et al, 2011 e FU et al, 2012).

7.3 ESTUDO 3

7.3.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica (VPAS) e da Sensibilidade Barorreflexa (SBR) em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt-test*.

O primeiro mecanismo de gatilho proposto para explicar a SNC, com aceitação pela maioria dos pesquisadores atuantes na área, foi o da estimulação de mecanorreceptores ventriculares, conectados às fibras C aferentes, do sistema nervoso autonômico. Estes receptores, quando estimulados, pela diminuição do volume das câmaras cardíacas (ex: posição vertical) e/ou pelo aumento da contratilidade ventricular causada por ativação simpática de origem barorreflexa, seriam capazes de dar início ao reflexo cardioinibitório e/ou vasodepressor, causando síncope (BRIGNOLE et al, 2001; CHEN-SCARABELLI et al, 2004). Entretanto, o referido mecanismo não tem conseguido se sustentar ao teste do tempo, em razão de que muitos estudos, com diferentes enfoques, se contrapõem a esta hipótese (ALBONI et al, 2007), como por exemplo: a ocorrência eventual de SNC em pacientes com transplante do coração, nos quais existe interrupção das vias nervosas aferentes e eferentes; ou mesmo, em pacientes tratados com betabloqueadores, sob efeito inotrópico negativo (HAINSWORTH et al, 2003); e, finalmente, estudos recentes (FOLINO et al, 2010), usando técnicas de ecocardiografia com maior acurácia, não têm documentado na SNC, após a mudança de posição horizontal para vertical, aumento do inotropismo ventricular, nos locais onde existem os mecanorreceptores ventriculares.

O intuito de se estudar a VPAS e a SBR na SNC foi o de investigar os mecanismos envolvidos na gênese e manutenção dessa síndrome, já que os estudos existentes na literatura ainda são pouco conclusivos.

A maioria dos autores que estudou a VPAS e a SBR, também incluiu as respostas da PAS nas várias fases do *Tilt-test*. O mesmo ocorreu no presente estudo, sendo que não foram observadas mudanças nos valores da PASM em resposta ao *Tilt-test* (fase *Tilt*), tanto no grupo TTP, quanto no TTN, e também entre os dois grupos nas três fases distintas da mudança postural. Resultados semelhantes também foram encontrados nos estudos de LAGI et al, 2011; FREITAS et al, 1999 e SUZUKI et al, 2003, que submeteram indivíduos com e sem síncope ao *Tilt-test*, e um grupo controle de ambos os sexos, com idades entre 19 e 30 anos; destaque-se, que no estudo de SUZUKI et al, 2003, somente foi observado queda significativa da PAS, no grupo *Tilt-test* positivo, nos últimos 30 segundos que precederam a síncope. Entretanto, o estudo de KOUAKAM et al, 1999, que avaliou indivíduos com história clínica de síncope e, *Tilt-test* positivo ou negativo, evidenciou aumento da PAS em ambos os grupos nos 5 primeiros minutos do *Tilt* quando comparado a posição supina. Apesar de esse resultado ser contrário aos por nós obtido na fase *Tilt*, em posição supina os pacientes não apresentaram mudanças na PASM. Em contrapartida, estudos realizados em indivíduos com SNC por PICCIRILLO et al, 2004, observaram que o *Tilt-test* promoveu numa fase inicial, após a mudança postural, uma resposta hipotensora.

O estudo abrangente e bem planejado conduzido por FREITAS et al, 1999 documentou que o *Tilt-test* provocou diminuição do débito cardíaco, aumento da resistência periférica total, aumento da FC, diminuição da SBR e aumento da variabilidade da PAS, em indivíduos saudáveis, e pacientes com diagnóstico sugestivo de SNC, com *Tilt-test* positivo ou negativo. Além disso, não houve diferença estatisticamente significante, entre os parâmetros acima referidos, quando os 3 grupos são comparados, o que demonstra não haver diferenças no balanço autonômico e na SBR nos controles saudáveis e nos indivíduos com síncope (pelo menos, até o aparecimento dela).

Focando a discussão sobre a relação entre os componentes do espectro de potência, nas várias bandas de frequência, merece menção o achado de que os componentes LF do espectro do iRR e da PAS serem mediados, essencialmente,

pelo sistema nervoso simpático, e dependentes da integridade do barorreflexo (MALPAS; NINOMIYA, 1992; TASK FORCE, 1996). No presente estudo, em resposta ao teste de inclinação passiva, ambos os grupos com história clínica de SNC, *Tilt-test* positivo e negativo, apresentaram valores que confirmam aumento, estatisticamente significativo, na potência da banda de LF do espectro da PAS na posição vertical, e, por conseguinte, aumento da modulação simpática na motricidade dos vasos sistêmicos periféricos (FREITAS et al, 1997; FREITAS et al, 1999). Diante desses achados, ganha consistência a interpretação de que, em nossos pacientes, as adaptações do controle do barorreflexo, em resposta à mudança postural, referentes à potência da banda de LF (mmHg^2), tenham sido de forma eficaz. O mesmo argumento é formulado, a partir de estudos conduzidos por PRINZ-ZAISS et al, em 1995, e confirma a idéia de que a SNC não esteja relacionada com disfunção do LF da PAS até o aparecimento do desmaio. Entretanto, quando se compara no nosso estudo os valores da LF para a PAS entre os dois grupos, documenta-se que não existem diferenças estatisticamente significantes nas três fases do *Tilt-test*. Esses achados mostram que nas posições horizontal e vertical, do período que se estende da mudança postural até o momento que antecede à síncope, não foi possível, com a metodologia utilizada, documentar na SNC diferenças significantes da modulação simpática entre os dois grupos estudados.

Dois outros parâmetros do nosso estudo, que refletem a dispersão dos valores em torno do valor médio, merecem atenção especial: a variância e o desvio padrão da PAS. O grupo *Tilt-test* positivo, comparativamente ao negativo, mostrou maiores valores, estatisticamente significantes, desses parâmetros, somente em uma das fases: a do *Tilt*, ou seja, no mesmo intervalo da posição vertical selecionado para análise dos demais parâmetros. Esses achados, se confirmados em uma amostragem maior de pacientes, são importantes, uma vez que são opostos aos de vários estudos na literatura (JULU et al, 2003; SAMNIAH et al, 2004; HAUSENLOY et al, 2009) que têm documentado na SNC, principalmente em testes com mudança postural associada a drogas, subgrupos de pacientes com oscilações regulares da PAS na posição vertical, predominantemente, naqueles, que irão evoluir, no decorrer

do teste, para um quadro sincopal. Essa diferença de resposta pode ser decorrente do fato de que, em nosso estudo, o *Tilt-test* usado ter sido o convencional, com 70° de inclinação da mesa, duração máxima de 45 minutos, e mudança de inclinação da mesa inferior a 10 segundos de duração (BRAUNWALD et al, 1999; CHEN-WU et al, 2002; GARDENGHI et al, 2004; KENNY et al, 2000).

O reflexo barorreceptor é o principal responsável pela manutenção da PA em uma faixa estreita de variação (KRIEGER et al, 1982). Mecanorreceptores localizados no seio carotídeo e na aorta detectam alterações na PA, batimento-a-batimento, e ativam mecanismos de controle com a finalidade de restaurar os níveis normais da PA. A literatura mostra que uma das formas de se avaliar a SBR é pela quantificação da resposta reflexa da FC frente às variações da PA desencadeadas pela mudança postural passiva (MICHELINI, 2000). No presente estudo a SBR foi avaliada no domínio do tempo pelo *Método da Sequência*. Este método foi descrito inicialmente por DI RIENZO et al, 1985. O método utiliza séries temporais, batimento-a-batimento, com valores de PAS e IP. A partir destas séries o método detecta sequências de quatro ou mais batimentos, nas quais aumentos progressivos da PAS são acompanhados por aumentos progressivos do IP, ou reduções progressivas da PAS são acompanhadas por reduções progressivas do IP. Apesar de parecer relativamente simples do ponto de vista metodológico, este método possui alguns parâmetros que devem ser ajustados de maneira adequada. Vários estudos conduzidos na literatura (LAUDE et al, 2004; LAUDE et al, 2009; STRUHAL et al, 2011) têm demonstrado que a modificação de certos parâmetros como: limiares para detecção de alterações da PAS e IP; valor de retardo (*delay*) (número de batimentos existentes entre a detecção de uma rampa de PAS e a modificação no IP); e coeficiente de correlação utilizado para seleção de sequências barorreflexas, podem resultar na obtenção de dados discrepantes. Em nosso estudo, foram utilizados limiares de 0 mmHg e 0 ms para detecção de alterações da PAS e IP, *delay* de 0 batimentos, coeficiente de correlação (*r*) entre os valores de PAS e IP maiores ou iguais a 0,8. Com a utilização desses parâmetros, observamos redução da SBR em ambos os grupos em resposta ao *Tilt-test* (fase *Tilt*), mas, os valores não foram diferentes entre indivíduos dos grupos positivo e negativo. Resultados

semelhantes foram descritos por PICCIRILLO et al, 2004, em um grupo de indivíduos saudáveis e outro com *Tilt-test* positivo para SNC. Entretanto, os estudos existentes na literatura são pouco conclusivos, quanto à relação da SBR e do BEI, na interpretação dos mecanismos fisiopatológicos na SNC (IACOVIELLO et al, 2008; MOSQUEDA-GARCIA et al, 2000; THOMSON et al, 1997). Em contrapartida, muitos estudos têm sido ineficazes, na tentativa de evidenciar alterações no controle barorreflexo arterial em indivíduos com SNC induzida pelo *Tilt-test* (MOSQUEDA-GARCIA et al, 2000; JARDINE et al, 1998). E, mais, em alguns poucos estudos existem relatos de redução dos valores da SBR (IACOVIELLO et al, 2008; THOMSON et al, 1997; BECHIR et al, 2003), ou até mesmo, aumento dos valores desse parâmetro (PITZALIS et al, 2003; MOSQUEDA-GARCIA et al, 1997) na posição vertical, após a mudança postural. A discrepância entre os resultados documentados na literatura pode ser a resultante da utilização de diferentes: tipos de protocolos de *Tilt-test*, métodos de medidas de SBR, intervalos de tempo nas fases de análise na posição vertical do *Tilt-test*, associação ou não de medicamentos vasodilatadores à mudança postural, para indução de síncope, e heterogeneidade da fisiopatologia da SNC, dentre outras. Entretanto, estudos recentes mostram haver consenso quanto à SBR avaliada na situação basal (posição horizontal supina) em indivíduos com e sem SNC submetidos à manobra postural passiva (IACOVIELLO et al, 2008; IACOVIELLO et al, 2010), corroborando achados de nosso estudo.

Quanto à fase Pós-*Tilt*, no retorno à posição horizontal, o presente estudo documentou maiores valores da SBR no grupo *Tilt-test* positivo, comparativamente ao grupo *Tilt-test* negativo. Achados esses, que podem ser explicados em razão das súbitas modificações hemodinâmicas e reflexas induzidas pela síncope, que somente ocorreu em um dos grupos.

No que refere ao BEI, esse parâmetro representa a efetividade do reflexo barorreceptor, ou seja, a ocorrência de respostas reflexas da FC ou do IP em resposta às alterações na PA (DI RIENZO et al, 1985). No estudo de IACOVIELLO et al, 2008, foi observada redução do BEI em resposta ao *Tilt-test* em indivíduos que receberam nitroglicerina. Entretanto, em indivíduos com história clínica de síncope,

mas que não receberam nitroglicerina e não apresentaram síncope ao teste, houve um aumento progressivo do BEI com a mudança postural.

No presente estudo, entretanto, o grupo TTP apresentou valores de BEI equivalentes nos momentos *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*, evidenciando que, pacientes com SNC apresentem menor atuação do barorreflexo em resposta a mudança postural. IACOVIELLO et al, 2010, evidenciou com a mudança postural, um aumento do BEI em indivíduos com síncope até a administração de nitroglicerina. O autor ainda relata que seu estudo foi ineficaz na determinação de valores de BEI que pudessem prever risco à recorrência de síncope. Além disso, PITZALIS et al, 2003, descreve valores basais (posição supina) de BEI nos grupos com e sem SNC, e grupo controle saudável, bem maiores do que os encontrados no nosso estudo, para os grupos TTP e TTN, nas mesmas condições experimentais. Diante do exposto acima, quer nos parecer que esse parâmetro precisa ser ainda melhor estudado e compreendido, quanto ao seu significado fisiológico, para poder ser aplicado com melhor embasamento e segurança, em condições adaptativas complexas, como às induzidas pela mudança postural passiva.

Limitações do Presente Estudo

Não foi possível incluir nos Estudos 1, 2 e 3 um grupo formado por indivíduos saudáveis, como controle, para saber o quanto ele possa diferir dos dois outros, com história clínica de síncope e *Tilt-test* positivo ou negativo. Por outro lado, o número de pacientes incluídos nos 3 estudos foi diferente; particularmente, o estudo 3 necessita de aumento do "N", porque o grupo é pequeno, e o pareamento entre os grupos, para alguns parâmetros, é insuficiente, para que os achados desse estudo sejam definitivamente confirmados. Finalmente, por limitações de propósitos e tempo, não foi possível fazer a comparação dos dois grupos estudados, usando ferramentas não-lineares de variabilidade do iRR e da PAS, que adicionam outra natureza de informação complementar à análise linear, que foi o método inicialmente proposto para ser usado na presente Dissertação de Mestrado.

8. CONCLUSÕES

8.1 ESTUDO 1

8.1.1 Características Clínicas, Antropométricas, Idade e Sexo em Pacientes com História Sugestiva de SNC, nos Grupos *Tilt-test* Positivo e Negativo.

As conclusões desse estudo foram às seguintes, a saber: 1- usando-se critérios mais rigorosos, para inclusão e exclusão de pacientes, foi possível selecionar àqueles com história clínica sugestiva de SNC, composta de 180 pacientes, nos quais documentou-se redução do número de pacientes com *Tilt-test* negativo; 2- com base nos resultados do *Tilt-test*, pode-se constatar que a SNC é aproximadamente 1,5 vezes mais frequente em mulheres do que em homens (60,9% versus 39,1%); 3- comparando-se idade e características antropométricas (peso, altura, IMC) entre os grupos *Tilt-test* positivo e *Tilt-test* negativo, não foi possível documentar diferenças estatisticamente significantes, apesar de não ter havido seleção dos pacientes por pareamento dos parâmetros estudados; 4- na amostra estudada, a SNC não foi influenciada pela idade e pelas características antropométricas, como altura, peso e IMC, no que diz respeito à prevalência, e ao tempo de duração entre o início da mudança postural no *Tilt-test* e o momento do aparecimento da síncope na posição vertical.

8.2 ESTUDO 2

8.2.1 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, e com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt-test*.

As conclusões desse estudo foram: 1- não foi possível encontrar, em uma amostragem de 62 pacientes, com suspeita clínica de SNC, pareados por idade, características antropométricas e percentual de gênero, com uma única exceção, o iRR, anormalidades da modulação simpática e parassimpática sobre o nódulo sinusal nos grupos *Tilt-test* positivo e *Tilt-test* negativo, em qualquer uma das fases

do *Tilt-test*, ou seja, *Pré-Tilt*, *Tilt* e *Pós-Tilt*, quando os pacientes se posicionaram nas posturas horizontal e vertical, usando-se como método de estudo a variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo (desvio padrão dos iRR, variância dos iRR e RMSSD dos iRR) e frequência (LF, HF e LF/HF); 2- o iRR, na posição vertical do *Tilt-test*, no intervalo entre os momentos pós-mudança postural (excluído o transiente) e aquele anterior a redução da PAS, que redundava na síncope, foi menor no grupo com, do que no sem síncope; 3- a análise intragrupo mostrou (excluído o momento da síncope, quando presente) diminuição da VFC, no domínio do tempo, em todos os valores dos parâmetros estudados (iRR, desvio padrão dos iRR, variância dos iRR e RMSSD dos iRR), na mudança da posição horizontal à vertical; no domínio da frequência, os componentes espectrais de potência LF e LF/HF aumentaram de magnitude, e o de HF diminuiu de magnitude, resultados que mostram que a manobra postural passiva aumentou a modulação simpática e diminuiu a parassimpática sobre o coração, igualmente nos dois grupos de pacientes estudados; 4- comparando-se ainda, na análise intragrupo, os valores *Pós-Tilt* vs *Pré-Tilt*, somente no grupo *Tilt-test* positivo dois parâmetros no domínio da frequência foram estatisticamente diferentes (LF e HF) - expressando nesse grupo, mudanças específicas da modulação simpática e parassimpática no *Pós-Tilt*, em razão das abruptas modificações hemodinâmicas, prévias à síncope, ocorridas na posição vertical.

8.3 ESTUDO 3

8.3.1 Estudo da Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica (VPAS) e da Sensibilidade Barorreflexa (SBR) em Pacientes com História Clínica Sugestiva de SNC, com Respostas Positiva ou Negativa ao *Tilt-test*.

As conclusões desse estudo foram as seguintes: 1- Os parâmetros que refletem o comportamento da pressão arterial sistêmica sistólica (PAS), excluindo o momento da síncope, não foram diferentes nos 2 grupos de pacientes com suspeita clínica de SNC, e nas 3 fases do *Tilt-test*, entretanto, em ambos os grupos não

ocorreram mudanças estatisticamente significantes de uma fase para outra do *Tilt-test*, o que dificulta a interpretação do achado anterior; 2- a variabilidade da PAS, que reflete a magnitude da modulação simpática sobre os pequenos vasos arteriais foi semelhante nos 2 grupos estudados, em todas as fases do *Tilt-test*, e a análise intragrupo mostrou que da posição horizontal para a vertical, nos grupos *Tilt-test* negativo e *Tilt-test* positivo, excluindo o momento da síncope, ocorreu aumento significativo da modulação simpática para os vasos, e o inverso no retorno à postura horizontal; 3- a variância e o desvio padrão da PAS, que têm praticamente o mesmo significado estatístico, foram significativamente maiores no grupo *Tilt-test* positivo, comparativamente ao *Tilt-test* negativo, mas, apenas na posição vertical do *Tilt-test*. A interpretação desse achado é difícil, pois, dependendo do momento selecionado para análise dos dados na posição vertical, estes parâmetros podem apresentar maiores ou menores valores, antecedendo o momento da síncope; 4- dentre os parâmetros que refletem o barorreflexo, a SBR, que é a mais estudada, não mostrou diferenças estatisticamente significantes nos dois grupos de pacientes estudados, tanto na posição horizontal, Pré-*Tilt*, como na vertical, *Tilt*, entretanto, no Pós-*Tilt*, o grupo *Tilt-test* positivo, comparativamente ao negativo, mostrou maior valor, e de significância estatística; esse último achado mostra concordância com a análise intragrupo, que documentou redução, estatisticamente significativa dos valores da SBR da fase Pré-*Tilt* para a *Tilt*, nos 2 grupos estudados, e aumento do *Tilt* para Pós-*Tilt*, somente no grupo *Tilt-test* positivo; esse último achado, expressa as diferenças hemodinâmicas causadas pela síncope e após a síncope, ocorridas apenas no respectivo grupo; 5- finalmente, o índice de efetividade do barorreflexo (BEI), que também é um parâmetro do referido reflexo, não mostrou diferenças entre os 2 grupos estudados, entretanto, a análise intragrupo não detectou diferenças estatísticas entre as 3 fases do *Tilt-test* no grupo positivo, e o oposto no grupo negativo, o que dificulta a interpretação e significado desses achados.

Considerações Finais sobre o Conjunto dos Três Estudos.

Os três estudos foram obtidos a partir de um Banco de Dados existentes em nossa Instituição. Foram incluídos pacientes com suspeita clínica de SNC, que se

submeteram ao *Tilt-test* convencional, devidamente padronizado para fins de diagnóstico, em mesa basculante. Cada um dos estudos foi realizado, levando-se em conta os diferentes objetivos propostos. Nesse contexto, apenas o “N” e a metodologia de análise dos parâmetros selecionados foram diferentes.

Alguns resultados diferentes entre o 1º e 2º estudo são explicados pela diferença entre os “N” incluídos e a metodologia empregada. É o caso da frequência cardíaca que não mostrou diferença estatisticamente significativa no 5º minuto da fase de *Tilt*, entre os grupos no Estudo 1 (N = 180). Em contraposição, no Estudo 2 (N = 62), os valores iRR apresentaram menores valores, e estatisticamente significantes, na posição vertical no grupo *Tilt-test* positivo, comparativamente ao *Tilt-test* negativo. Nesse contexto, deve ser considerado que por ser maior a duração da coleta dos dados da fase do *Tilt*, no Estudo 2 (± 10 min), mesmo com um “N” menor, o achado ganha força, apesar de o mecanismo dessa elevação não poder ser atribuído à modulação autonômica, pois, os parâmetros da VFC não foram diferentes nos 2 grupos estudados. Posto isto, poder-se-ia atribuir a maior FC a um aumento do tônus simpático, diminuição do tônus parassimpático ou a uma combinação de ambos, e até mesmo a um aumento da frequência cardíaca intrínseca.

Em resumo, os achados conjuntos dos 3 Estudos mostram que, não obstante a diferença dos iRR documentada, os demais parâmetros nos domínios do tempo e frequência, para os iRR e VPAS, bem como os relacionados ao barorreflexo (SBR, BEI) não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos *Tilt-test* positivo e *Tilt-test* negativo. Depreende-se, pois, que somente com base na resposta dos parâmetros dos métodos utilizados não foi possível prever no *Tilt-test*, durante a posição vertical assumida após a mudança postural, se um paciente com história clínica sugestiva de SNC irá ou não apresentar síncope no decorrer do teste.

Suporte Científico Financeiro: FAPESP- Processo 11/51484-2; **FAEPA – HC - FMRP-USP.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOUD, F. M; THAMES, M. D. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: **Handbook of Physiology**: peripheral circulation and organ blood flow. American Physiological Society. 1983; 675-754.

ADAM, D. The counting house. **Nature**. 2002; 41(5): 726-729.

ALBONI, P; BRIGNOLE, M; MENOZZI, C; RACIELE, A; DEL ROSSO, A; DINELLI, M; SOLANO, A; BOTTONI, N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. **J Am Coll Cardiol**. 2001; 37(7): 1921-8.

ALBONI, P; BRIGNOLE, M; UBERTI, E. C. Is vagal syncope a disease? **Europace**. 2007; 9: 83-7.

ANDERSON, J. B; CZOSEK, R. J; KNILANS, T. K; MARINO, B. S. The effect of pediatric syncope on health-related quality of life. **Cardiol Young**. 2012; 9: 1094-1100.

BADILINI, F; BLANCHE - MAISON, P; COUMEL, P. Heart Rate Variability in Passive Tilt Test: Comparative Evaluation of Autoregressive and FFT Spectral Analyses. **Pace**. 1998; 21: 1122-1132.

BECHIR, M; BINGGELI, C; CORTI, R; CHENEVARD, R; RUSCHITZKA, F; LUSCHER, T. F; NOLL, G. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nervous activity in patients with vasovagal syncope. **Circulation**. 2003;107: 1620-25.

BRAUNWALD, E. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. Roca, 5ª Ed., 1999.

BRIGNOLE, M; ALBONI, P; BENDITT, D; BERGFELDT, L; BLANC, J. J; BLOCH THOMSEN, P. E; VAN DIJK, J. G; FITZPATRICK, A; HOHNLOSER, S; JANOUSEK, J; KAPOOR, W; KENNY, R. A; KULAKOWSKI, P; MOYA, A; RAVIELE, A; SUTTON,

R; THEODORAKIS, G; WIELING, W. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. **Eur Heart J**. 2001; 22: 1256-1306.

BRIGNOLE, M. Diagnosis and treatment of syncope. **Heart** . 2007; v. 93: 130 – 136.

BRIGNOLE, M; ALBONI, P; BENDITT, D; ET AL. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Executive summary and recommendations. **Eur Heart J**. 2004; 25: 2054–72.

CARROL, J. F; WOOD, C. E; POLLOCK, M. I; GRAVES, J. E; CONVERTINO, V. A; LOWENTHAL, D. T. Hormonal responses in elders experiencing pré-syncopal symptoms during head up tilt before and after exercise training. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 1995; 50(6): 324-29.

CERUTTI, C; GUSTIN, M. P; PAULTRE, C. Z; LÔ, M; JULIEN, C; VINCENT, M; SASSARD, J. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach. **Am J Physiol**. 1991; 261: 1292-1299.

CHAPLEAU, M. W; ABBOUD, F. M. Neuro-cardiovascular regulation: from molecules to man. Introduction. **Ann N Y Acad Sci**. 2001; 940: 13-22.

CHEN-SCARABELLI, C; SCARABELLI, TM. Neurocardiogenic Syncope. **British Medical Journal**. 2004; 329: 336-341.

COLMAN, N; NAHM, K; GANZEBOOM, K. S; SHEN, W. K; REITSMA, J; LINZER, M; WIELING, W; KAUFMANN, H. Epidemiology of reflex syncope. **Clin Auton Res**. 2004; 14(1): 9–17.

CRANE, S. D. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. **Emerg Med J**. 2002; v. 19: 23–27.

CROCI, F; BRIGNOLE, M; ALBONI, P; MENOZZI, C; RAVIELE, A; DEL ROSSO, A; DINELLI, M; SOLANO, A; BOTTONI, N; DONATEO, P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units. **Europace**. 2002; 4: 351–356.

DI RIENZO, M; BERTINIERI, G; MANCIA, G; PEDOTTI, A. A new method for evaluating the baroreflex role by a joint pattern analysis of pulse interval and systolic blood pressure series. **Medical And Biological Engineering And Computing**. 1985; 23: 313-314.

DI RIENZO, M; PARATI, G; CASTIGLIONI, P; TORDI, R; MANCIA, G; PEDOTTI, A. Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physio**. 2001; 280: 744–51.

DIAS DA SILVA, V. J; SALGADO, H. C; FAZAN, R. J. R. Variabilidade da pressão arterial: mecanismos e aplicações clínicas. In: MRPA: Monitorização Residencial da Pressão Arterial, ed. Mion DJr, Nobre F, Gomes MAM. **Ed.Manole**. 2006; 2: 11- 27.

DING,Y; WANG, C; XUE, X. Relationship of vagal syncope with height, weight and body mass index. **Chin J Crit Care Med**. 2008; 02.

DUPLYAKOV, D; GOLOVINA, G; SYSUENKOVA, E; GARKINA, S. Can the result of a tilt test be predicted in the first five minutes? **Cardiol J**. 2011; 18: 521-6.

DUYGU, H; ZOGHI, M; TURK, U; AKYUZ, S; OZERKAN, F; AKILLI, A; ERTURK, U; ONDER, R; AKIN M. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. **Pacing Clin Electrophysiol**. 2008; 31: 592.

ELPIDOFOROS, S; SOTERIADES, M. D; JANE, C; EVANS, D. S. C; MARTIN, G; LARSON, S. C. D; MING HUI CHEN, M. D; LEWAY CHEN, M. D; EMELIA, J; BENJAMIN, M. D; DANIEL LEVY, M. D. Incidence and Prognosis of Syncope. **N Engl J Med**. 2002; 347: 878-885.

ESLER, M. D; JENNINGS, G; LAMBERT G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: fate and functions. **Physiol Rev.** 1990; 70: 963–985.

FARAH, V. M; MOREIRA, E. D; PIRES, M. D; IRIGOYEN, M. C; KRIEGER, E. M. Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. **Braz J Med Biol Res.** 1999; 32 (3): 361-9.

FOLINO, A. F; MIGLIORE, F; MARINELLI, A; ILICETO, S; BUJA, G. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.** 2010; 156: 131–137.

FOLINO, A. F; RUSSO, G; PORTA, A; BUJA, G; CERUTTI, S; ILICETO, S. Autonomic of modulation activity leading to tilt-mediated syncope. **Int J Cardiol.** 2007; 102 (1): 102-107.

FREITAS, J; LAGO, P; PUIG, J; CARVALHO, M; COSTA, O; FREITAS, F. A. Circadian pattern of heart rate variability in shift workers. **J. Electrocardiol** 1997; 30: 40–4.

FREITAS, J; PEREIRA, S; LAGO, P; COSTA, O; CARVALHO, M. J; FALCAO DE FREITAS, A. Impaired arterial baroreceptor sensitivity before tilt-induced syncope. **Europace.** 1999; 1: 258-265.

FU, Q; VERHEYDEN, B; WIELING W; LEVINE, B. D. Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans. **J Physiol.** 2012; 590: 1839–1848.

FURLAN, R; PIAZZA, S; DELL'ORTO, S; PORTA, A; BIANCHI, A.M; MAINARDI, L. T. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. **Circulation.** 1998; 98: 1756–1761.

GANZEBOOM, K. S; COLMAN, N; REITSMA, J. B; SHEN, W. K; WIELING, W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. **AmJ Cardiol.** 2003; 91: 1006–1008.

GANZEBOOM, K. S; MAIRUHU, G; REITSMA, J; LINZER, M; WIELING, W; VAN DIJK, N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. **J Cardiovasc Electrophysiol**. 2006; 17: 1172–1176.

GARDENGHI, G; HACHUL, D. S; NEGRÃO, C. E; ROSA, E. Síncope neurocardiogênica e exercício. **Reblampa**. 2004; 17 (1): 3-10.

GRIMM, W; WIRTHS, A; HOFFMANN, J; MENZ, V; MAISCH, B. Heart rate variability during head-up tilt testing in patients with suspected neurally mediated syncope. **Pacing Clin Electrophysiol**. 1998; 21: 2411-5.

HACHUL, D. Síncope in **Tratado de Cardiologia**. Manole, 1ª Ed., 2005.

HACHUL, D; GARDENGHI, G; RONDON, M. U; BASTOS, S; DARRIEUX, F; SCANAVACCA, M; NEGRÃO, C. E; SOSA, E. The role of physycal training in the management of recurrent neurally madiated syncope. **Eur Heart J**. 2004; 25: 351.

HACHUL, D; SCANAVACCA, M. Síncope. **Rev Soc Cardiol Est SP**. 1998; 8: 27-37.

HAINSWORTH, R. Syncope: What is the trigger? **Heart**. 2003; 89: 123-4.

HAUSENLOY, D. J; ARHI, C; CHANDRA, N; FRANZEN - MCMANUS, A; MEYER, A; SUTTON, R. Blood pressure oscillations during tilt testing as predictive marker of vasovagal syncope. **Europace**. 2009; 11: 1696-701.

HERMOSILLO, A. G; JAUREGUI-RENAUD, K; KOSTINE, A; MARQUEZ, M. F; LARA, J. L; CARDENAS, M. Comparative study of cerebral blood flow between postural tachycardia and neurocardiogenic syncope, during head-up tilt test. **Europace**. 2002; 4: 369–374.

IACOVIELLO, M; FORLEO, C; GUIDA, P; SORRENTINO, S; D'ANDRIA, V; RODIO, M; D'ALONZO, L; FAVALE, S. Independent role of reduced arterial baroreflex sensitivity during head-up tilt testing in predicting vasovagal syncope recurrence. **Europace**. 2010; 12: 1149–1155.

IACOVIELLO, M; GUIDA, P; FORLEO, C; SORRENTINO, S; D'ALONZO, L; FAVALE, S. Impaired arterial baroreflex function before nitrate-induced vasovagal syncope during head-up tilt test. **Europace**. 2008; 10: 1170–5.

ILIESCU, R; YANES, L. L; BELL, W; DWYER, T; BALTATU, O. C; RECKELHOFF, J. F. Role of the renal nerves in blood pressure in male and female SHR. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2006; 290: 341-344.

JAPUNDZIC, N; GRICHOIS, M. L; ZITOUN, P; LAUDE, D; ELGHOZI, J. L. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. **J Auton Nerv Syst**. 1990; 30: 91-100.

JARDINE, D. L; IKRAM, H; FRAMPTON, C. M; FRETHEY, R; BENNETT, S. I; CROZIER I. G. Autonomic control of vasovagal syncope. **Am J Physiol**. 1998; 274: 2110–2115.

JOSE, A. D; TAYLOR, R. R. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. **J. Clin. Invest**. 1969; 48: 2019.

JULIEN, C; ZHANG, Z. Q; CERUTTI, C; BARRÈS, C. Hemodynamic analysis of arterial pressure oscillations in conscious rats. **J Auton Nerv Syst**. 1995; 50: 239-252.

JULU, P. O. O; COOPER, V. L; HANSEN, S; HAINSWORTH, R. C. V. Regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. **J Physiol**. 2003; 549: 299-311.

KENNY, R. A. Introduction. IN: KENNY, R.A, Ed. Syncope in the Older Patient: Causes, Investigation and Consequences of Syncope and Falls. **London, Chapman & Hall**. 1996; 1-14.

KENNY, R. A; O'SHEA, D; PARRY, S. W. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. **Heart**. 2000; 83: 564–569.

KOCHIADAKIS, G. E; KANOUPAKIS; E. M; IGOUMENIDIS, N. E; MARKETOU M. E; SOLOMOU, M, C; VARDAS, P. E. Spectral analysis of heart rate variability during tilt-table testing in patients with vasovagal syncope. **Int J Cardiol**. 1998; 4: 185–194.

KOCHIADAKIS, G. E; PAPADIMITRIOU, E. A; MARKETOU, M. E; BOTTONI, N; MUREDDU, R. Autonomic nervous system changes in vasovagal syncope. Is there any difference between young and older patient? **Pace**. 2004; v. 27: 1371-77.

KOUAKAM, C; LACROIX, D; ZGHAL, N; LOGIER, R; KLUG, D; FRANC, P. L. E; JARWE, M; KACET, S. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. **Heart**. 1999; 82: 312– 318.

KRIEGER, E. M; SALGADO, H. C; MICHELINI, L. C. Resetting of the baroreceptors. **Int Rev Physiol**. 1982; 26: 119-146.

LAGI, A; CENCETTI, S; CARTEI, A. What Happens before Syncope? Study of the Time Frame Preceding Vasovagal Syncope. **International Scholarly Research Network Cardiology**. 2011; 2011:659787.

LAGI, A; CIPRIANI, M; BUCCHERI, A. M; TAMBURINI, C. Heart rate and blood pressure variability in orthostatic syncope. **Clin Sci colch**. 1996; 91: 62–4.

LAUDE, D; BAUDRIE, V; ELGHOZI, J. L. Tuning of the sequence technique. **IEEE Eng Med Biol Mag** 28: 30-34, 2009.

LAUDE, D; ELGHOZI, J. L; GIRARD, A; BELLARD, E; BOUHADDI, M; CASTIGLIONI, P; CERUTTI, C; CIVIDJIAN, A; DI RIENZO, M; FORTRAT, J. O; JANSSEN, B; KAREMAKER, J. M; LEFTHÉRIOTIS, G; PARATI, G; PERSSON, P. B; PORTA, A; QUINTIN, L; REGNARD, J; RUDIGER, H; STAUSS, H. M.

Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** 2004; (286): 226-231.

LEITE, M. A. **Síncope Neurocardiogênica. Características dos pacientes estudados na Divisão de Cardiologia, HCFMRP-USP, segundo gênero, idade, tempo de positivação, pressão arterial, frequência cardíaca e tipo de síncope documentada na manobra postural passiva.** 2010.34f. (monografia)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2010.

LEVENSON, J. L; THEOFILOS, M; KOLETTIS, T. N; HYPHANTIS, A; PAPPAS, I; VLAHOS, A. P; CARVALHO, A. F; Depressive Symptoms and Neurocardiogenic Syncope in Children: A 2-Year: Prospective Study. **Pediatrics.** 2012; 13: 896-906.

LIPPMAN, N; STEIN, KM; LERMAN, B. B. Comparasion of methods for the removal of ectopic in the measurements of heart rate variability. **Am J Physiol.** 1994; 267: 411-18.

LIPSITZ, L. A, MIETUS, J, MOODY, G. B; GOLDBERGER, A. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. **Circulation.** 1990; 81: 1803–1810.

LOMBARDI, F; MALLIANI, A; PAGANI, M; CERUTTI, S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. **Cardiovascular Research.** 1996; 32; 208-216.

LONGO, A; FERREIRA, D; CORREIA, M. J. Variabilidade da frequência cardíaca. **Rev Port Cardiol** 1995; 14 (3): 241-262.

LUDWIG, D. A; CONVERTINO, V. A. Predicting orthostatic intolerance: physics or physiology? **Aviat Space Environ Med.** 1994; 65: 404-11.

MALLIANI, A; PAGANI, M; LOMBARDI, F; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation.** 1991; 84: 482-492.

MALPAS, S. C; NINOMIYA, I. The amplitude and periodicity of synchronized renal sympathetic nerve discharges in anesthetized cats: differential effect of baroreceptor activity. **J Auton Nerv Syst.** 1992; 40:189-198.

MANCIA, G; PARATI, G; DI RIENZO, M; ZANCHETTI, A. Variability in Handbook of Hypertension Pathophysiology. **Elsevier Science Bv, Amsterdam, The Netherlands.** 1997; 17: 117–169.

MATEOS, J. C. P; MATEOS, E. I. P. Síncope: Epidemiologia e Mecanismos Fisiopatológicos. **Rev Soc Cardiol Estado De São Paulo.**1999; (9): 163-74.

MATHIAS, C. J; DEGUCHI, K; SCHATZ, I. Observations on recurrent syncope and Pre syncope in 641 Patients. **Lancet.** 2001; 357; 348-53.

MICHELINI, L. C. Regulação momento a momento da pressão arterial na normo e na hipertensão. **Hipertenso.** 2000; 3: 90-98.

MIRANDA, V. C. R. **Resposta da síncope neurocardiogênica ao treinamento físico aeróbico.** 2009. 128f Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2009.

MOAK, J. P; BAILEY, J. J; FAIROUZ, T; MAKHLOUF, B. S. Simultaneous heart rate and blood pressure variability and analysis: insight into mechanisms underlying neurally mediated cardiac syncope in children. **J Am Coll Cardiol.** 2002; 40: 1466-1474.

MONTANO, N; RUSCONE, T. G; PORTA, A; LOMBARDI, F; PAGANI, M; MALLIANI, A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation.** 1994; 90: 1826–31.

MOSQUEDA-GARCIA, R; FURLAN, R; FERNANDEZ-VIOLANTE, R; DESAI, T; SNELL, M; JARAI, Z; ANANTHRAM, V. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. **J Clin Invest.** 1997; 99: 2736–2744.

MOSQUEDA-GARCIA, R; FURLAN, R; TANK, J; FERNANDEZ-VIOLANTE, R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. **Circulation**. 2000; 102: 2898–2906.

MOYA, A. Tilt testing and neurally mediated syncope: too many protocols for one condition or specific protocols for different situations? **Eur Heart J**. 2009; 30: 2174-6.

MOYA, A; SUTTON, R; AMMIRATI, F; BLANC, J. J; BRIGNOLE, M; DAHN, J. B; DEHARO, J. C; ET AL. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**. 2009; 30: 2631-71.

MTINANGI, B. L; HAINSWORTH, R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. **Heart**. 1998; 80: 596-600.

NOLAN, R. P; KAMATH, M.V; FLORAS, J; STANLEY, J; PANG, C; PICTON, P; YOUNG, Q. R. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. **Am Heart J**. 2005; 6 (149): 1137 e1-1137 e7.

OLDE NORDKAMP, L. A. R; VAN DIJK, N; GANZEBOOM, K. S; REITSMA, J. B; LUITSE, J. S. K; DEKKER, L. R. C; SHEN, W. K; WIELING, W. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process. **Am J Emerg Med**. 2009; 27: 271–279.

OOSTING, J; STRUIJKER-BOUDIER, H. A; JANSSEN, B. J. Validation of a continuous baroreceptor reflex sensitivity index calculated from spontaneous fluctuations of blood pressure and pulse interval in rats. **J Hypertens**. 1997; 15: 391-399.

PACHON, J. C; PACHON, E. I; PACHON, M. Z. C; LOBO, T. J; PACHON, J. C; SANTILLANA, P. T. G. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. **Europace**. 2011; 13: 1231–1242.

PAGANI, M; LOMBARDI, F; GUZZETTI, S; RIMOLDI, O; FURLAN, R; PIZZINELLI, P; SANDRONE, G; MALFATTO, G; DEL'ORTO, S; PICCALUGA, E; TURIEL, M; BASELLI, G; CERRUTTI, S; MALLIANI, A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dogs. **Circ Res.** 1986; 59: 178-193.

PARATI, G; DI RIENZO, M; MANCIA, G. How to measure baroreflex sensitivity: From the cardiovascular laboratory to daily life. **J Hypertension.** 2000; 19:157-161.

PARATI, G; DI RIENZO, M; MANCIA, G. Neural cardiovascular regulation and 24-hour blood pressure and heart rate variability. **Ann Ny Acad Sci.** 1996; 783: 47–63.

PARATI, G; SAUL, JP; DI RIENZO, M; MANCIA, G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. **Hypertension.** 1995; 25: 1276–1286.

PICCIRILLO, G; NASO, C; MOISÉ, A; LIONETTI, M; NOCCO, M; DI CARLO, S; DE LAURENTIS, T; MAGRI, D; CACCIAFESTA, M; MARIGLIANO, V. Heart rate and blood pressure variability in subjects with vasovagal syncope. **Clinical Science.** 2004; 107: 55-61.

PIMENTA, J. A; VALENTE N. Síncope neuromediada. **Soc. Cardiol. Estado De São Paulo.** 1999; 9 (2): 236-43.

PITZALIS, M; PARATI, G; MASSARI, F; GUIDA, P; DI RIENZO, M; RIZZON, B; CASTIGLIONI, P; IACOVIELLO, M; MASTROPASQUA, F; PAOLO RIZZON, P. Enhanced Reflex Response to Baroreceptor Deactivation in Subjects With Tilt-Induced Syncope. **J Am Coll Cardiol.** 2003; 41 (7): 1167-73.

PRINZ-ZAISS, M; YEAP, N. A; MOGUUILEVSKI, V; TRIGG, L; MCGRATH, B. P. Power spectral analysis of heart rate variability during graded head-up tilting in patients with vasodepressor syncope. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 1995; 22:472–4.

QUAN, K; CARLSON, M. D; THAMES, M. D. Mechanisms of Heart Rate and Arterial Blood Pressure Control; Implications for the Pathophysiology of Neurocardiogenic Syncope. **Pace**. 1997; 20: 764-774.

ROMME, J. J; VAN DIJK, N; BOER, K. R; DEKKER, L. R; STAM, J; REITSMA, J. B; WIELING, W. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. **Clin Auton Res**. 2008; 18 (3): 127-33.

ROWELL, L. B. Adjustments to Upright Posture and Blood Loss: Human circulation regulation during physical stress. **New York, Oxford University Press**. 1986; 137-73.

SAMNIAH, N; SAKAGUCHI, S; ERMIS, C; LURIE, K. G; BENDITT, D. G. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. **Europace**. 2004; 6: 48-54.

SCHROEDER, C; TANK, J; HEUSSER, K; DIEDRICH, A; LUFT, F. C; JORDAN, J. Orthostatic tolerance is difficult to predict in recurrent syncope patients. **Clin Auton Res**. 2011; 21: 37-45.

SERLETIS, A; ROSE, S; SHELDON, A. G; SHELDON, R. S. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. **Eur Heart J**. 2006; 27: 1965–1970.

SHELDON, R; CONNOLLY, S; ROSE, S; KLINGENHEBEN, T; KRAHN, A; MORILLO, C; ET AL. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. **Circulation**. 2006; 113: 1164.

SHEPHERD, J. T; VANHOUTTE, P. M. Neurohumoral regulation. In: The human cardiovascular system. **Raven Press New York**. 1979; 5: 107-155.

STAUSS, H. M; PERSSON, P. B. Cardiovascular variability and the autonomic nervous system. **J Hypertens**. 2006; 24: 1902-1905.

STEPHENSON, J. Fits and Faints. **Oxford: Blackwell Scientific Publications.** 1990; 41-47.

STEWART, J. M; E. R. B. M; SORBERA, C. Heart rate variability and the outcome of head-up tilt in syncopal children. **Pediatric Res.** 1996; 40: 702–709.

STRUHAL, W; HOEDL, S; LAHRMANN, H; TOEGLHOFER, E; GRUBER, F; VOSKO, M; RANSMAYR, G. Reliability of the noninvasive sequence methods to estimate baroreflex function using the paradigm of brain death. **Auton Neurosci.** 2011; 161:43-45.

SUTTON, R; BRIGNOLE, M; MENOZZI, C; RAVIELE, A; ALBONI, P; GIANI, P; MOYA, A. Dual-Chamber in the treatment of neutrally mediated Tilt positive cardioinhibitory syncope. **Circulation.** 2000; 102: 294-299.

SUZUKI, M; HORI, S; NAKAMURA, I; NAGATA, S; TOMITA, Y; AIKAWA, N. Role of vagal control in vasovagal syncope. **Pace.** 2003; 26: 571–578.

TASK FORCE ON SYNCOPE, EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY. HEART RATE VARIABILITY: STANDARTS OF MEASUREMENT, PHYSIOLOGICAL INTERPRETATION, AND CLINICAL USE. **Circulation.** 1996; 93 (5): 1043-65.

TASK FORCE ON SYNCOPE, EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. GUIDELINE ON MANAGEMENT (DIAGNOSIS AND TREATMENT) OF SYNCOPE. **European Heart Journal.** 2004; 25: 2054-72.

THEODORAKIS, G. N; LEFTHERIOTIS, D; LIVANIS, E. G; FLEVARI, P; KARABELA, G; AGGELOPOULOU, N. Fluoxetine vs. propranolol in the treatment of vasovagal syncope: a prospective, randomized, placebo-controlled study. **Europace.** 2006; 8: 193.

THOMSON, H. L; WRIGHT, K; FRENNEAUX, M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. **Circulation** 1997; 95: 395–400.

TOPCU, B; AKALIN, F. The autonomic nervous system dysregulation in response to orthostatic stress in children with neurocardiogenic syncope. **Cardiology in the Young**. 2010; 20: 165–172.

VADDADI, G; GUO, L; ESLER, M; SOCRATOUS, F; SCHLAICH, M; CHOPRA, R; EIKELIS, N; LAMBERT, G; TRAUER, T; LAMBERT, E. Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes. **Circulation**. 2011; 4: 711–718.

VAN DIJK, J. G.; SHELDON, R. Is there any point to vasovagal syncope? **Clin Auton Res**. 2008; 18: 167–169.

VLAHOS, A. P; TZOUFI, M; KATSOURAS, C. S; BARKA, T; SIONTI, I; MICHALIS, L. K; SIMOPOULOU, A; KOLETTIS, T. M. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. **Pediatric**. 2007;119 (2) e – 419 – e – 425.

VOSS, A; SCHULZ, S; SCHROEDER, R; BAUMERT, M; CAMINAL, P. Methods derived from nonlinear dynamics for analyzing heart rate variability. **Phil Trans R Soc**. 2009; 367: 277-296.

WAKI, H; KATAHIRA, K; POLSON, J. W; KASPAROV, S; MURPHY, D; PATON, J. F. R. Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats. **Exp Physiol**. 2006; 91: 201-213.

WIELING, W; COLMAN, N; KREDIET, C. T. P. FREEMAN, R. Nonpharmacological treatment of reflex syncope. **Clin Auton Res**. 2004; 14(1): 1/62 – 1/70.

WIELING, W; GANZEBOOM, K. S; KREDIET, C. T; GRUNDMEIJER, H. G; WILDE, A. A; VAN DIJK, J. G. Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history. **Ned Tijdschr Geneesk**. 2003; v.147: 849–854.

WIELING, W; GANZEBOOM, K. S; SAUL, J. P. Reflex syncope in children and adolescents. **Heart**. 2004; 90:1094–1100.

WU, T. C; HACHUL, D; SCANAVACCA, M; SOSA, E. Comparação entre os resultados do teste de Inclinação obtidos em diferentes períodos do dia. **Arq Bras Cardiol**. 2002; 79 (4): 385-389.

APÊNDICE A

Sintomas (síncope, pré-síncope ou ambos) nos pacientes com história sugestiva de SNC, nos grupos *Tilt-test* positivo e negativo.

APÊNDICE A

Considerando a história pregressa em relação aos sintomas de síncope e pré-síncope, visualizamos na Tabela 7 a revisão da história clínica dos pacientes do grupo TTP e TTN, que motivou o pedido do *Tilt-test*. Constata-se, que foram encontrados: 74 pacientes (57,8%) relatando pelo menos um episódio de síncope; 6 pacientes (4,7%) com relato apenas de pré-síncope (como tontura, náusea, turvação visual, sudorese fria); e 6 pacientes (4,7%) tiveram tanto episódios de síncope como de pré-síncope. Não foi possível obter informações da história clínica pregressa de 42 pacientes (32,8%) por falta de dados nos prontuários. No grupo TTN, 24 pacientes (46,1%) relataram pelo menos um episódio de síncope; 7 pacientes (13,4%) relataram apenas pré-síncope; e 3 pacientes (5,8%) possuíam história tanto de síncope como de pré-síncope; não foi possível descrever a história de 18 pacientes (34,7%) por falta de dados nos prontuários.

Dividindo-se os dados da história clínica por gênero tanto do grupo TTP, quanto TTN (Tabela 8) encontramos: 43 mulheres (55,1%) e 31 homens (62%) apresentando pelo menos um episódio de síncope; 4 mulheres (5,1%) e 2 homens (4%) apresentaram apenas episódios com sintomas de pré-síncope; e 2 mulheres (2,6%) e 4 homens (8%) relataram tanto episódios de síncope como de pré-síncope. Não foram encontradas informações da história clínica pregressa nos prontuários de 29 mulheres (37,2%) e 13 homens (23%). No grupo TTN, 14 mulheres (41,1%) e 10 homens (55,5%) relataram ao menos um episódio de síncope; 4 mulheres (11,8%) e 3 homens (16,7%) relataram apenas sintomas de pré-síncope; e apenas 3 mulheres (8,9%) relataram tanto sintomas de pré-síncope como de síncope. Por falta de dados nos prontuários, não foi possível detalhar a história pregressa de 13 mulheres (38,2%) e 5 homens (27,8% do total de homens).

Tabela 7. História pregressa em relação aos sintomas de síncope e pré-síncope em ambos os grupos.

		TTP	TTN
HISTÓRIA			
PREGRESSA			
Síncope	n (%)	74 (57,8%)	24 (46,1%)
Pré Síncope	n (%)	6 (4,7%)	7 (13,4%)
Síncope e Pré Síncope	n (%)	6 (4,7%)	3 (5,8%)
Sem História	n (%)	42 (32,8%)	18 (34,7%)
TOTAL	n (%)	128	52

n = Número de pacientes que relataram o evento; % = porcentagem; **TTP** = *Tilt-test* positivo; **TTN** = *Tilt-test* negativo.

Tabela 8. História pregressa em relação aos sintomas de síncope e pré-síncope em ambos os grupos, separados por gênero.

		TTP		TTN	
HISTÓRIA					
PREGRESSA					
		Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
Síncope	n (%)	43 (55,1%)	31 (62%)	14 (41,1%)	10(55,5%)
Pré Síncope	n (%)	4 (5,1%)	2 (4%)	4 (11,8%)	3 (16,7%)
Síncope e Pré-Síncope	n (%)	2 (2,6%)	4 (8%)	3 (8,9%)	0 (0%)
Sem História	n (%)	29 (37,2%)	13 (26%)	13 (38,2%)	5 (27,8%)
TOTAL	n (%)	78	50	34	18

n = Número de pacientes que relataram o evento; % = porcentagem; **TTP** = *Tilt-test* positivo; **TTN** = *Tilt-test* negativo.

ANEXO A

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 09 de fevereiro de 2011

Ofício nº 437/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA. ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E DAS RESPOSTAS DAS VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES À MANOBRA POSTURAL PASSIVA NOS PACIENTES ESTUDADOS”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 317ª Reunião Ordinária realizada em 07/02/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 14423/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
MARIANA ADAMI LEITE
PROF. DR. LOURENÇO GALLO JUNIOR (Orientador)
Depto. de Clínica Médica